

Titre: Conception et caractérisation d'un outil de neuronavigation pour le
Title: rat

Auteur: Karim Zerouali Boukhal
Author:

Date: 2011

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Zerouali Boukhal, K. (2011). Conception et caractérisation d'un outil de
Citation: neuronavigation pour le rat [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de
Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/705/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/705/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Frédéric Lesage
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

CONCEPTION ET CARACTÉRISATION D'UN OUTIL DE
NEURONAVIGATION POUR LE RAT

KARIM ZEROUALI BOUKHAL
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

NOVEMBRE 2011

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

CONCEPTION ET CARACTÉRISATION D'UN OUTIL DE
NEURONAVIGATION POUR LE RAT

présenté par : ZEROUALI BOUKHAL Karim

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M.BRAULT Jean-Jules, Ph.D, président

M.LESAGE Frédéric, Ph.D, membre et directeur de recherche

M.FREY Steve, Ph.D, membre

REMERCIEMENTS

Mes années à la maîtrise à l'École Polytechnique de Montréal auront été remplies d'apprentissages, et ce dans différents domaines. Je voudrais donc remercier tous ceux qui ont rendu cette formation aussi enrichissante qu'agréable. Le premier remerciement est dédié à ma famille et à leur support indéfectible. Aussi, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, Frédéric Lesage, pour sa confiance tout au long du projet. Ce projet n'aurait été possible sans le soutien financier de Rogue-Research®, une entreprise montréalaise exemplaire qui participe au rayonnement scientifique du Québec. Mes remerciements vont aussi à l'institut de cardiologie de Montréal. J'ai pu, dans le cadre de mon projet de maîtrise, y bénéficier d'installations et de services à la recherche très professionnels. Un mot de remerciements ne serait complet sans citer tous mes collègues et amis du laboratoire d'imagerie optique et moléculaire : Carl Matteau-Pelletier, Maxime Abran, Samuel Bélanger, Edgar Guevara-Codina, Simon Dubeau, Clément Bonnery, Edward Baraghis, Michèle Desjardins, Mahnoush Amiri, Li Baoqiang, et Simon Archambault.

RÉSUMÉ

Le concept de navigation fait référence à tout procédé de guidage utilisé pour localiser et faire le suivi d'une position dans l'espace. Dans le cas de la neuronavigation (NN), il s'agit de décrire la position d'un outil dans le référentiel d'une image anatomique du cerveau d'un sujet. Ce mémoire décrit la conception d'un système de neuronavigation dédié au rat, financièrement abordable et utile en laboratoire. Ce type de dispositif apporte précision et répétabilité à des procédures qui requièrent une grande dextérité.

Ce projet a débuté avec la conception et la fabrication d'un transducteur cylindrique. Ce dernier peut former des images dans une géométrie similaire aux tranches axiales provenant de l'IRM. Malgré de bons résultats sur fantômes, aucun signal intéressant n'a pu être enregistré à partir du cerveau d'un animal. Ce transducteur a dû être mis de côté à cause de la faible qualité des images *in vivo* produites. Ensuite, un dispositif d'imagerie tridimensionnelle par fusion photoacoustique-ultrasons (PAUS) a été conçu. Les images ultrasonores provenant de ce dispositif ont servi à recalibrer un cliché IRM du cerveau d'un rat dans le référentiel du laboratoire. Le dispositif de NN est basé sur une fusion d'images échographiques et IRM.

Le cliché IRM qui a été utilisé est une image moyenne provenant de plusieurs animaux, ce qui réduit encore les coûts liés à l'utilisation du dispositif de neuronavigation. En guise de comparaison, les appareils commerciaux nécessitent une image IRM propre à chaque sujet. Le coût du matériel composant ce dispositif ne dépassant pas dix mille dollars, il reste très abordable.

Il a donc été possible de fusionner ces modalités d'imagerie pour prévoir la trajectoire d'une injection dans le cerveau. Pour valider la méthode, cette trajectoire est ensuite comparée à celle observée sur des coupes histologiques prélevées sur le tissu injecté. L'erreur associée au positionnement a été quantifiée : une erreur moyenne de 1.13mm, avec une erreur minimale de 500µm. Ces deux valeurs montrent le potentiel du dispositif présenté ici.

ABSTRACT

3D navigation is a concept that is used to find an object of interest using coordinates in space. Neuronavigation(NN) is the term used when the navigated space is within the confines of the nervous system, including brain. Neuronavigation systems are well-established in neurosurgery, especially in the human clinical field. There is also a growing presence in fundamental research which is widely based on animal studies. The rat is used as an important model in biomedical research. As of today, there is no commercial neuronavigation system on the market dedicated to small animal experiments. In neuroscientific studies of the rat, the localization of targets in the brain is taken from stereotaxic coordinates using paper atlases and specifically designed stereotaxic frames.

In this study, we developed a low-cost, high precision neuronavigation system dedicated to neuroscientific experiments in the rat. More specifically, an ultrasound device was used to generate *in vivo* images of the rat skull which were then registered to a standard MRI image. Neuronavigation is based on the fusion between these two modalities; the ultrasound system conveying spatial information of the animal in the laboratory while being aligned to the precise anatomical image of the MRI.

In this thesis, both photoacoustic (PA) and ultrasound (US) imaging were used to generate *in vivo* data. In the first experiment, we constructed a home-made ultrasound transducer that was further characterized for photoacoustic use. Although it was able to generate good quality phantom images, no *in vivo* signal could be consistently recorded. A commercial transducer, looking at PA-US fusion imaging was then used in the next experiments. While PA did not provide useful information that could be used for *in vivo* neuronavigation, US provided good enough image quality to perform registration with the MRI.

The accuracy of the neuronavigation system reported here was characterized in a *post mortem* study. The accuracy of the neuronavigation device was defined by the distance between a selected target in the standard MRI brain and an injection site calculated from the injection zone measured on the histological slices. Results showed that the system had a mean error of 1.13mm, with a minimal error value of 500µm. These numbers attest to the potential of this neuronavigation method.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	III
RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT	V
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XIV
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 ÉTAT DE L’ART.....	5
1.1 Imagerie ultrasonore.....	6
1.1.1 Physique des ultrasons	6
1.1.2 Systèmes d’échographie.....	11
1.2 Physique de la photoacoustique	13
1.2.1 Théorie de propagation des photons.....	15
1.2.2 Revue des contrastes	18
1.2.3 Photoacoustique: Applications pratiques	19
1.2.4 Fabrication de transducteurs.....	25
1.3 Recalage rigide.....	28
1.4 Neuronavigation	32
CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE.....	35
2.1 Développement du transducteur cylindrique maison	36
2.1.1 Système optique	40
2.1.2 Résultats préliminaires des transducteurs maison	42

2.1.3	Circuit de préamplification.....	47
2.1.4	Validation de la carte de préamplification	50
2.2	Transducteur commercial monté sur moteur oscillant	52
2.3	Procédures animales	57
2.4	Recalage d'images PAUS-IRM	59
2.4.1	Segmentation	60
2.4.2	Recalage par «Iterative Closest Point» (ICP).....	61
2.4.3	Neuronavigation	62
CHAPITRE 3	VALIDATION DU DISPOSITIF DE NEURONAVIGATION.....	67
3.1	Transducteur commercial monté sur moteur oscillant	67
3.2	Validation du système de neuronavigation	73
CHAPITRE 4	DISCUSSION GÉNÉRALE	80
4.1	Retour sur les objectifs	80
4.1.1	Objectif 1 : Fabrication et caractérisation d'un transducteur cylindrique	80
4.1.2	Objectif 2 : Conception d'un système d'imagerie pour le cerveau	82
4.1.3	Objectif 3 : production d'images <i>in vivo</i>	84
4.1.4	Objectif 4 : Implémentation du programme de fusion multimodale.....	85
4.1.5	Objectif 5 : Validation du système de neuronavigation	86
4.2	Propriétés du système proposé	90
4.3	Limitations et pistes de solution.....	91
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1 : Propriétés du PVDF et du PZT. Le coefficient d_{31} représente la direction de plus grande piézoélectricité, donc parallèle à la propagation des ondes. Les données sont tirées de [53].	26
Tableau 3-1 : Comparaison entre les performances de deux transducteurs différents	67
Tableau 3-2 : Résumé des résultats de comparaison entre les données US et les coupes histologiques.....	78
Tableau 4-1 : Caractéristiques du système d'imagerie acoustique-photoacoustique	83
Tableau 4-2 : Résumé comparatif de toutes les composantes d'erreur de positionnement.....	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Schéma de particules soumises à une onde de pression	7
Figure 1-2 : Distribution du champ acoustique pour un transducteur monoélément sphérique, tirée de [25].	11
Figure 1-3: Trajectoire de propagation d'ondes ultrasons lorsque l'interface présente un angle trop grand. (a) pour une matrice linéaire d'éléments, (b) pour un transducteur monoélément doté d'un focus	13
Figure 1-4: Courbes d'absorption des principaux chromophores biologiques, tirée de [31]	16
Figure 1-5: La distribution de photons, résultat de simulation, à l'intérieur d'une souris. La source lumineuse est considérée ponctuelle et isotrope. La trajectoire des photons est approximée. La précision dépend alors de la finesse du modèle, mais ne peut dépasser les 500 μ m, figure tirée de [36].	18
Figure 1-6: Construction de l'image par concaténation des champs acoustiques.....	21
Figure 1-7: Schémas de montages MPA, (à gauche) microscope photoacoustique en champ sombre, figure tirée du papier de Zhang et al. [44]; (à droite) microscope à détection hors-axe, tirée de [45]	22
Figure 1-8: Schéma de la géométrie de détection en tomographie photoacoustique cylindrique, tirée de [48]	23
Figure 1-9 : Schéma du déplacement de champ acoustique durant un balayage en tomographie photoacoustique.....	25
Figure 1-10: Schéma de fonctionnement d'un appareil de PET/CT, tirée de [59].....	28
Figure 2-1: Schéma d'une imperfection dans le collage du PVDF	37
Figure 2-2 : Schéma du transducteur superposé à une tête de rat. L'axe z sort du plan. Le point noir au centre de l'image représente le transducteur virtuel O alors que le point gris une source photoacoustique S. Le vecteur R_1 représente le parcours de l'onde ultrasonore jusqu'aux parois du transducteur et dépend de la position de l'absorbant et de la position du	

transducteur. En balayant le transducteur R_1 varie, tandis que R_0 , le rayon, est constant. La lumière pénètre le cerveau selon l'axe z . La zone illuminée correspond au cercle rouge.37

Figure 2-3 : Photographie du transducteur cylindrique de huit éléments. L'électrode en or évaporé est présentée comme la surface du transducteur. Un circuit imprimé flexible (FPC) à base de feuille de cuivre (CCP, Rogers Corp, CT) constitue le relais électrique vers le circuit de préamplification.39

Figure 2-4 : Photographie de l'OPO, avec le capot ouvert. La ligne rouge et verte représente le parcours du faisceau40

Figure 2-5 : Schéma de l'évolution de la forme du faisceau en fonction de la position dans le système.41

Figure 2-6 : Schéma du plan du transducteur avec le vecteur normal à son plan. La surface bleue représente le champ acoustique du transducteur.42

Figure 2-7 : Schéma bloc du système complet.....42

Figure 2-8 : Image du signal récolté du transducteur. Le signal est filtré de 0.5-2MHz. La PA provient d'un tube transparent rempli d'encre à 5%.43

Figure 2-9 : Reconstruction d'un signal provenant d'un transducteur cylindrique. L'inclusion est un cheveu humain, environ 100 μ m de diamètre. Celui-ci se trouve dans le plan de balayage.44

Figure 2-10 : Profil de l'inclusion visible dans la figure 2-9 selon la ligne blanche pointillée. Les flèches pointent la largeur à mi-hauteur de la courbe.45

Figure 2-11 : Reconstruction d'un signal provenant d'un transducteur cylindrique. Le fantôme est composé de deux tubes de Tygon© qui traversent le plan de balayage.....46

Figure 2-12 : Profil de l'inclusion visible dans la figure 2-11 selon la ligne blanche pointillée ...47

Figure 2-13 : Photographique du montage en laboratoire du système d'imagerie photoacoustique48

Figure 2-14: Courbe de gain pour $G=10$. Comparaison entre V_e , signal d'entrée au PCB, et V_s , signal à la sortie.49

- Figure 2-15 : Signal récolté avec circuit de préamplification. Le signal est filtré de 0.7-10MHz. La PA provient d'un tube transparent rempli d'encre diluée à 5%.50
- Figure 2-16 : Rétroprojection d'une image d'un fantôme constitué d'un tube de plastique rempli d'encre. Les fantômes ont tous été fabriqués selon la même recette, expliquée précédemment.51
- Figure 2-17 : Ligne provenant de l'image de la figure 2-16.52
- Figure 2-18 : Schéma du montage d'imagerie PAUS. Le moteur linéaire se déplace dans l'axe perpendiculaire à la feuille. Le bloc mobile, en rouge, est constitué d'une bobine de fil dont le courant est contrôlé par un dispositif externe. Le bloc immobile, en bleu, est constitué d'un aimant permanent. L'illumination est vue de côté, elle s'étend, dans la direction perpendiculaire à la feuille, sur toute l'amplitude du mouvement du moteur oscillant.54
- Figure 2-19 : Superposition d'une image photoacoustique, en vert, sur une image ultrason en contraste de bleu. Les structures qui apparaissent en PA sont le tube de silicone transparent, rempli d'encre et le fond du fantôme.56
- Figure 2-20 : Représentation 3D de la surface du crâne obtenue en US, (à gauche) image IRM en transparence, (à droite) topographie US. L'amincissement de l'os crânien est bien visible au milieu de l'image d'échographie.57
- Figure 2-21 : Marqueurs stéréotaxiques pour le rat Wistar, figure tirée de [13].....59
- Figure 2-22 : Schéma de la propagation de la zone de segmentation, tirée de [81].....61
- Figure 2-23 : Vue en trois dimensions de la superposition des données spatiales acquises en US sur les données provenant de l'image IRM, post-recalage. L'aiguille et les marqueurs extrinsèques, en noir, sont aussi présentés. Les points bleus représentent les données US, et les points verts l'IRM.63
- Figure 2-24 : Vue sagittale du recalage. La trajectoire de l'aiguille est exagérée pour en faciliter la visualisation.64
- Figure 2-25: Schéma de la trajectoire de l'aiguille lorsque translatée vers le site d'injection. Image adaptée du livre *The Rat Brain in stereotaxic coordinates* [13].....65

- Figure 2-26 : (à gauche) Tranches provenant d'une image IRM moyennée (à droite) Coupe histologique d'un rat post-expérience. Les tranches sont distantes de 125 μm66
- Figure 3-1 : Mesure de la résolution du système d'échographie.....68
- Figure 3-2 : a) Image *in vivo* produite en US d'une aiguille de 27G (Diamètre $\sim 400\mu\text{m}$), entourée de quatre flèche, sur un crâne de rat. b) image IRM moyennée. Les structures pointées par les flèches correspondent d'une image à l'autre. Le signal sur bruit en US est toutefois trop faible pour utiliser cette information lors du recalage.....69
- Figure 3-3 : Affichage en deux couleurs d'une image US superposée à une image IRM70
- Figure 3-4 : Lignes provenant de la figure 3-2, (haut) ligne axiale, de haut en bas dans l'image, (bas) ligne latérale, de gauche à droite.71
- Figure 3-5 : Superposition d'échographies sur une aiguille 30G placée à trois profondeurs différentes. Elle a été reconstituée à partir de trois images provenant de trois balayages différents.....72
- Figure 3-6 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #4 de l'animal # 10. La partie inférieure du cerveau a été déchirée lors de la coupe histologique, mais ceci n'affecte pas la mesure de la position relative de l'injection. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.....73
- Figure 3-7: (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #3 de l'animal # 10. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.....74
- Figure 3-8: (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #3 de l'animal # 11. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.....75
- Figure 3-9 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de

l'animal # 11. L'origine des coordonnées a été fixée entre les deux lobes latéraux, au niveau du plis.76

Figure 3-10 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de l'animal # 9. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.....76

Figure 3-11 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de l'animal # 7. L'origine des coordonnées a été fixée entre les deux lobes latéraux, au niveau du plis.77

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ANSI	American National Standard Institute
BBO	Beta-Barium Borate
CEP	Composantes d'erreur de positionnement
CEV	Composantes d'erreur de validation
CPu	Putamen caudate
CT	Computed tomography
EPT	Erreur de positionnement sur la tranche
FPC	Flexible printed circuit
FPGA	Field-programmable gate array
FWHM	Full width at half maximum
ICP	Iterative closest point
IR	Infrarouge
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
HHb	Hémoglobine désoxygénée
KCl	Chlorure de potassium
LED	Light emitting diode
MPA	Microscopie photoacoustique
NA	Numerical aperture
NN	Neuronavigation
O ₂ Hb	Hémoglobine oxygénée
OCT	Optical coherence tomography
OPO	Optical parametric oscillator

PA	Photoacoustique
PAUS	Fusion photoacoustique-ultrason
PCB	Printed circuit board
PET	Positron emission tomography
PSF	Point spread function
PVC	Polyvinyl chloride
PVDF	Polyvinylidene fluoride
PZT	Lead zirconate titanate
RCS	Recalage par comparaison de surface
RCV	Recalage par comparaison de volume
ROI	Region of interest
RSB	Rapport signal sur bruit
S1DZ	cortex somatosensoriel primaire
S1FL	cortex somatosensoriel primaire associé à la patte antérieure gauche
S1J	cortex somatosensoriel primaire associé à la mâchoire
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SNC	Système nerveux central
TPA	Tomographie photoacoustique
TP	Trouble de Parkinson
US	Ultrason

INTRODUCTION

Les maladies neurodégénératives constituent un problème de santé publique de premier ordre. S. Prusiner estimait en 2000 que le trouble d'Alzheimer, à lui seul, aurait affecté 4 millions d'Américains [1]. Elles touchent principalement les personnes âgées et sont accompagnées d'une perte de capacité mentale ou physique. Économiquement, dans les pays développés, ces troubles pèsent lourd sur les systèmes de santé, notamment en coûts indirects. En effet, atteint d'une telle maladie, un patient ne peut généralement plus travailler, en plus d'avoir besoin d'une présence constante afin d'assurer son bien-être. Les coûts estimés de la maladie d'Alzheimer pour le système de santé américain en 2000 s'élèvent à plus de 200 milliards de dollars [1]. Au point où en est le domaine clinique, plusieurs de ces troubles sont encore incurables, plutôt mal compris et leurs symptômes ne peuvent être, au mieux, qu'atténués. Un grand espoir est donc fondé sur la recherche et le développement des neurosciences.

Le terme de neuroscience s'applique à tous les domaines d'étude de la physiologie et des pathologies du système neuronal. Il englobe, entre autres, la neuroimagerie et l'électrophysiologie. La recherche en neuroimagerie est axée sur l'imagerie directe ou indirecte du cerveau. Les principales modalités associées sont : l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRM)[2] et fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positrons (TEP)[3] et la tomographie assistée par ordinateur (CT)[4]. De son côté, l'électrophysiologie se base sur l'utilisation des biopotentiels provoqués par les mouvements ioniques associés à l'activité neuronale. L'électroencéphalogramme, par exemple, est une modalité très utilisée dans le domaine biomédical [5]. Il s'agit d'une lecture du champ électrique par une électrode qui ne contient aucune information structurale. Selon le sujet de l'étude, les électrodes peuvent être utilisées aussi bien pour sonder des potentiels que pour générer une stimulation.

Dans le cas du trouble de Parkinson (TP), l'origine de la dégénérescence est associée à un dysfonctionnement du système dopaminergique. Le foyer de ces troubles neurodégénératifs se trouve confiné dans une structure relativement petite et enfouie à l'intérieur du cerveau [6]. Il existe un traitement électrophysiologique à la maladie, la stimulation cérébrale profonde (SCP), qui consiste à stimuler ces structures à l'aide d'un signal d'une certaine fréquence [6]. Pour cela, il faut insérer une microélectrode à l'intérieur du cerveau et ce, jusqu'à la zone d'intérêt.

Kennedy et al. ont montré que ce type de traitement peut aussi améliorer l'état de patients atteints de dépression résistante à la médication [7]. La réussite de l'opération dépend du positionnement de la microélectrode de stimulation. C'est l'amélioration des procédures de neurochirurgie, notamment avec la neuronavigation, qui a mené à de telles avancées [6].

Pour des raisons pratiques, mais aussi éthiques, les chercheurs en neurosciences ont très souvent recours à des expériences sur les animaux afin de répondre à des questions qui concernent le corps humain. Les modèles animaux sont de très importantes sources d'informations en sciences biomédicales. Ils permettent d'explorer des aspects qu'il ne serait pas possible de couvrir dans le cadre d'une étude clinique. Prickaerts et al. ont induit des lésions dans différentes régions du système dopaminergique en y injectant une toxine. Grâce à cette étude, ils ont pu établir un modèle animal de TP qui présente les mêmes caractéristiques physiopathologiques que celles retrouvées chez l'humain [8]. Les travaux de Bjorklund et al. ont, quant à eux, porté sur l'étude d'une réparation du système dopaminergique mésencéphale, préalablement lésé pour reproduire les effets du TP. À partir d'une transplantation de cellules du tissu mésencéphale ventral provenant de fœtus, ils ont pu observer une amélioration de la mobilité chez les rats malades [9]. Injecter de petites doses de toxine à l'intérieur de structures extrêmement petites ($\sim 1 \text{ mm}^3$) nécessite une grande dextérité. Ce défi manuel peut être grandement allégé par l'utilisation d'outils technologiques à la disposition des chercheurs dans le but de limiter la marge d'erreur associée au positionnement de l'électrode durant une expérience.

Outil indispensable en neurochirurgie, la neuronavigation a fait ses preuves auprès des médecins et des chercheurs qui étudient le fonctionnement du cerveau. Un tel dispositif peut s'avérer très utile pour guider une microélectrode, et ce, de manière précise et reproductible. La neuronavigation implique la fusion entre deux modalités d'imagerie. Il s'agit d'effectuer le recalage d'une image de qualité, le plus souvent IRM, sur un cliché tridimensionnel pris dans le référentiel du laboratoire. Les systèmes commerciaux, dédiés pour la plupart à de la recherche clinique ou sur des primates, utilisent une caméra infrarouge (IR) binoculaire pour effectuer le recalage de l'image IRM [10]. Ce type de système est très avantageux, notamment à cause de la facilité de son implémentation, mais comporte des limitations majeures. Tout d'abord, l'acuité d'un tel système dépend de la précision du système à caméra infrarouge (1-5 mm) [11]. Aussi, cette méthode requiert des marqueurs visibles en IRM et en IR agissant comme repères de

recalage. Dans le cas précis d'études sur des petits animaux, un tel dispositif s'avère très ardu à mettre en place, en plus de ne pas être assez précis. En effet, la taille de la boîte crânienne chez des rongeurs pose un défi supplémentaire quant au choix de modalités pour établir la neuronavigation. Si l'IRM demeure à toutes fins pratiques un incontournable, l'innovation réside dans le choix de la modalité complémentaire et dans la conception d'outils financièrement abordables.

Les exemples concrets les plus connus de fusion multimodale sont associés à la médecine nucléaire. Le PET/CT est une technique très couramment utilisée dans le domaine du diagnostic et du suivi de traitement. Le principe de la fusion repose sur l'intégration des deux modalités dans le même appareil. Les deux techniques d'imagerie sont basées sur une géométrie identique. Ainsi, il est aisé, en alignant le centre de symétrie des deux imageurs, d'obtenir une correspondance très précise entre les points de chaque modalité. La matrice de transfert est donc la plus simple qui soit: la matrice identité. Dans le type de configuration où le patient ne bouge pas entre les acquisitions par les différents systèmes, aucune étape de calibration n'est requise avant chaque fusion, nul besoin alors de repère extrinsèque. La fusion consiste en l'addition des deux images, les zones actives dans les deux modalités apparaissent plus intensément que les autres structures.

Dans le cadre de la neuronavigation, la fusion multimodale se présente sous une forme plus complexe. En effet, celle-ci concerne deux images provenant d'appareils différents, chacun possédant un système de coordonnées distinct. Alors, le défi est de trouver la transformation qui permet de passer d'un système à l'autre, il s'agit de recalcr les images.

La première modalité, généralement IRM, est censée renfermer les informations anatomiques alors que l'imagerie complémentaire est censée apporter les coordonnées dans le référentiel du laboratoire ou du bloc opératoire. Pour simplifier le problème posé par le recalage, les systèmes commerciaux se basent sur des marqueurs extrinsèques qu'il est possible de repérer à partir des deux modalités d'imagerie. Or, implémenter un tel système implique de prendre un cliché IRM pour chaque expérience de neuronavigation, ce qui peut s'avérer particulièrement coûteux sachant qu'une heure en IRM peut être facturée à plus de 500 \$. D'un point de vue économique, surtout dans le cas d'études à grande échelle, il s'agit d'un obstacle majeur. Pour éviter ce type de problème, une image IRM moyennée peut servir de base anatomique. Celle-ci doit provenir d'un

groupe représentatif d'individus [12] et se servir de marqueurs stéréotaxiques connus [13]. Parker et al. (2002) ont démontré la fusion entre des images IRM et ultrasons sur la base de points de repères anatomiques génériques mis en évidence par les deux imageurs [14]. En bref, pour concevoir un système de neuronavigation qui soit économique, il est possible d'utiliser un recalage avec des marqueurs stéréotaxiques en se basant sur une image IRM générique.

Les ultrasons sont aujourd'hui couramment utilisés tant dans le domaine clinique que dans de la recherche. Il s'agit d'une modalité bien connue et caractérisée, mais toujours en processus d'amélioration. Les ondes photoacoustiques sont des ondes de pression ultrasonores générées lorsqu'un corps absorbe une grande quantité d'énergie photonique (\sim mJ) en un court laps de temps (nano à microsecondes). Cette absorption provoque une expansion thermoélastique qui, par effet domino, crée l'onde de pression. En mesurant ces ondes de pression, il est possible de reconstruire la distribution des points de l'espace où l'énergie a été absorbée. La PA est une modalité non-invasive, relativement peu exploitée en recherche biomédicale, qui permet la visualisation de structures internes à des profondeurs dépassant le centimètre [15]. Un transducteur à ultrasons est un dispositif qui permet de transformer des ondes de pression en un signal électrique. Il s'agit de l'antenne avec laquelle sont captées les ondes photoacoustiques. Passmann et al. par contre, ont construit un transducteur à extrême haute fréquence (100 MHz) pour une application en dermatologie [16]. Dans ce cas, le transducteur est composé d'un polymère piézoélectrique, le PVDF. Ceci démontre la flexibilité qu'offre la conception d'un transducteur fait maison.

C'est dans ce contexte technologique et scientifique que s'inscrit le projet de recherche rapporté dans ce mémoire. Il s'agit du développement d'un outil de neuronavigation dédié aux rongeurs, important modèle neurologique animal, qui pourrait permettre d'explorer, entre autres, la physiopathologie de certaines maladies qui affectent particulièrement les personnes âgées. Cet outil doit être basé, en complément d'une image IRM moyennée, sur un système d'imagerie photoacoustique et ultrason. Wang et al. ont maintes fois prouvé qu'il est possible d'utiliser ces modalités pour sonder le cerveau du rat [17]-[18]-[19]. La combinaison de ces deux dernières, intimement liées, permet d'utiliser plusieurs caractéristiques différentes des tissus. Finalement, le système doit pouvoir être implémenté sur un stage stéréotaxique permettant l'injection, la biopsie ou la sonde d'une structure sous-corticale avec une précision de l'ordre de \sim 500 μ m. Une fusion

IRM-US-PA n'a jamais été prouvée et la conception d'un système de neuronavigation pour le rat est une nouveauté proposée dans le cadre de ce projet de recherche.

Objectif 1 : Fabriquer un transducteur à ultrasons qui soit cylindrique. De cette façon, les images PA produites peuvent être directement mises en correspondance avec les images IRM. Le transducteur doit présenter des résultats reproductibles et cohérents avec ceux obtenus avec un transducteur commercial. En choisissant de fabriquer un transducteur, il est possible d'ajuster ses paramètres.

Objectif 2 : Concevoir un système acoustique-photoacoustique destiné à l'imagerie du cerveau de rat. Plusieurs études ont démontré la faisabilité d'un imageur du cerveau de rongeur en acoustique-photoacoustique.

Objectif 3 : Produire des images de cerveaux de plusieurs rats adultes.

Objectif 4 : Implémenter un programme de fusion multimodale IRM-US-PA capable de fonctionner avec un minimum d'intervention de l'utilisateur.

Objectif 5 : Valider le dispositif et mesurer sa précision. En effectuant des expériences d'injection sous neuronavigation, il est possible, *ex vivo*, de comparer la position d'un site calculé par le système avec celui du tissu effectivement atteint.

La première section de ce mémoire est dédiée à la revue de la littérature pertinente au sujet. Elle constitue un tour d'horizon qui permet de poser les balises du projet dans l'environnement de la recherche moderne. Le chapitre 2 suit avec une description de la méthodologie adoptée durant la mise en place du système, tant du côté expérimental qu'informatique, dans le cas du traitement d'images. Suivra, au chapitre 3, l'exposé des résultats obtenus lors d'expériences de neuronavigation. Le chapitre 4 est une discussion générale et constitue une introspection relative tout autant au processus qu'aux aboutissements des deux années de travail préalables au dépôt de ce mémoire.

CHAPITRE 1 ÉTAT DE L'ART

Le but de ce mémoire est de présenter la conception d'un outil de neuronavigation, dont l'utilisation est abordable, destiné au petit animal. La taille du cerveau, de l'ordre du centimètre cube, rend impossible l'utilisation des systèmes commerciaux. De plus, un système qui requiert la

prise d'un cliché IRM pour chaque animal engendre des coûts d'utilisation très élevés. La fusion entre l'imagerie photoacoustique et ultrason (PAUS) résulte en une modalité capable d'une résolution submillimétrique, 25 à 500 μm selon le dispositif, tout en étant sensible à des profondeurs pouvant atteindre le centimètre [20]-[15]. Elle a donc le potentiel d'imager un cerveau de rat entier. Ainsi, le dispositif de neuronavigation décrit dans ce mémoire est basé sur la fusion entre des images IRM et PAUS.

1.1 Imagerie ultrasonore

La méthode d'échographie est largement utilisée, aussi bien dans le domaine médical que dans les milieux de recherche. Elle présente plusieurs avantages. D'abord, la génération d'ondes ultrasonores nécessite des moyens techniques relativement abordables, en comparaison avec d'autres techniques plus lourdes. La propagation des ondes US est essentiellement affectée par les interfaces entre les tissus de différentes impédances acoustiques. Le contraste qui caractérise les images formées en échographie est fonction des frontières entre les différents tissus traversés par l'onde.

1.1.1 Physique des ultrasons

Le mode de propagation de l'onde ultrasonore peut être soit longitudinal, dans le cas d'une onde de pression, ou transversal, pour une onde de cisaillement. Les ondes de pression sont couramment utilisées en clinique, depuis les années 70 tandis que les ondes de cisaillement ont fait leur apparition dans l'environnement de la recherche en imagerie biomédicale il y a une quinzaine d'années. Et pour cause, l'implémentation d'un système de création et de détection d'ondes de cisaillement s'avère complexe. Celles-ci sondent les propriétés d'élasticité des structures, ce qui représente une information complémentaire à l'ultrason conventionnel [21]. Le contraste des images échographiques est basé sur la différence d'impédances, donc de compressibilité, des différents tissus du corps et forme une image des inhomogénéités acoustiques du milieu. Les ondes sont créées par un transducteur, élément piézoélectrique dont le rôle est de transformer une impulsion électrique en une onde, et vis-versa. Lorsque les ultrasons sont générés et récoltés par le même dispositif, ce qui est généralement le cas, il s'agit alors d'une imagerie par écho d'impulsion.

L'onde de pression est créée suite à la compression-relaxation d'un volume dans la direction parallèle à la propagation de l'onde. La figure 1-1 présente le déplacement de particules lorsqu'un corps homogène est soumis à une onde de pression. Le déplacement u est décrit par une sinusoïde caractérisée par l'amplitude et la fréquence de l'onde. Il est plus commode de traiter le problème mathématique par une distribution de pression qui varie dans le temps et dans l'espace. L'expression différentielle qui décrit le problème de propagation d'une onde de pression dans un corps homogène peut être posée comme ceci [22] :

$$\nabla^2 \mathbf{p} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \mathbf{p}}{\partial t^2} \quad (1)$$

Cette expression est très générale et s'applique à toute forme d'onde de pression. Les conditions frontières et initiales en dictent alors les caractéristiques, qu'elle soit stationnaire ou en propagation, plane ou sphérique.

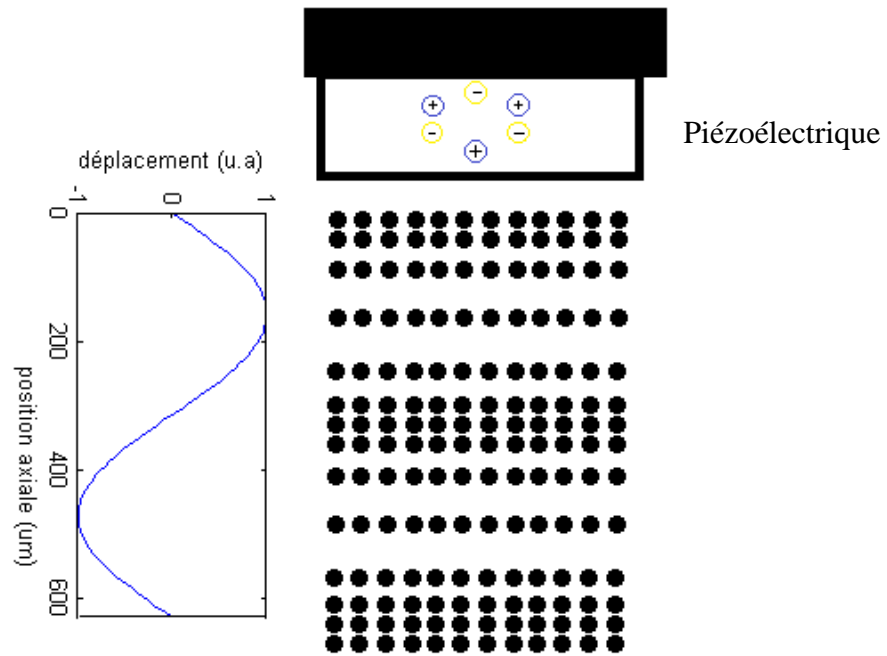


Figure 1-1 : Schéma de particules soumises à une onde de pression

L'exemple de la figure 1- 1 illustre une onde plane, solution de l'équation (1), du type :

$$p(z, t) = \phi_f(t - c^{-1} z) + \phi_b(t + c^{-1} z) \quad (2)$$

Les ondes planes constituent un groupe de solutions en une dimension et correspond à la situation où la pression est homogène sur un plan normal à la direction de propagation des ondes, et l'équation (1) devient :

$$\frac{\partial^2 \mathbf{p}}{\partial z^2} = \frac{1}{c^2} \frac{\partial \mathbf{p}}{\partial t^2} \quad (3)$$

où z représente la direction de propagation acoustique. Par soucis de simplification, tout au long de ce mémoire, la direction z est parallèle à la propagation des ondes de pression. La diffraction rend la création d'ondes parfaitement planes quasiment impossible. Cette notion est utile pour traiter une petite portion de l'onde, comme c'est le cas au point focal. Lorsque la source d'ultrasons est considérée ponctuelle, les ondes produites sont de symétrie sphérique et doivent satisfaire :

$$\frac{1}{r} \frac{\partial^2}{\partial r^2} (\mathbf{r}\mathbf{p}) = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \mathbf{p}}{\partial t^2} \quad (4)$$

où r représente le rayon de l'onde. En $1/r$ dans l'équation, il décrit la diminution de l'amplitude de l'onde en fonction de sa surface afin de respecter la conservation de la fluence totale de l'onde. La forme du front d'onde dépend des conditions aux frontières associées à sa création [23].

La reconstruction de l'image ultrason se base sur la mesure d'ondes réfléchies par des inhomogénéités présentes dans le milieu de propagation. Ainsi les réflecteurs peuvent être de différentes natures, mais sont généralement des interfaces entre des tissus de propriétés mécaniques différentes. Le comportement d'une onde se propageant à travers une interface se caractérise par sa division en deux ondes distinctes. La première O_r revient vers le détecteur alors que la seconde O_t continue dans le même sens que l'onde incidente. La relation de Snell-Descartes dicte les trajectoires des ondes réfléchies O_r et transmises O_t en fonction de l'angle entre l'onde incidente O_i et la normal à l'interface θ_i :

$$\theta_r = \theta_i \quad , \quad \frac{\sin \theta_i}{\sin \theta_t} = \frac{Z_1}{Z_2} \quad (5)$$

où Z_1 l'impédance acoustique du milieu de propagation de l'onde incidente et Z_2 , le milieu de propagation de l'onde transmise. Comme dans le cadre de l'optique, l'indice de réfraction, appelé impédance acoustique dans le cas des ultrasons, influence directement aussi bien les trajectoires

que la distribution d'intensité. En ce qui concerne la distribution de l'intensité entre les ondes O_r et O_t , elle doit tenir compte de la relation de continuité de la pression :

$$p_t - p_r = p_i \quad (6)$$

où les termes en p représentent l'amplitude de la pression. En ce qui a trait à l'amplitude, les coefficients de réflexion R et de transmission T s'expriment à partir d'un système d'équations linéaires qui résulte en [23]:

$$R = \frac{p_r}{p_i} = \frac{Z_2 \cos(\theta_i) - Z_1 \cos(\theta_t)}{Z_2 \cos(\theta_i) + Z_1 \cos(\theta_t)} \quad (7)$$

$$T = \frac{p_t}{p_i} = \frac{2Z_2 \cos(\theta_i)}{Z_2 \cos(\theta_i) + Z_1 \cos(\theta_t)} \quad (8)$$

Ainsi, si la normale d'une interface présente un angle relativement grand par rapport à la direction de propagation de l'onde, comme c'est le cas des surfaces courbes, la méthode du pulse-écho à mono-élément s'avère inadéquate et incapable d'en décrire la courbure. En effet, si l'onde est réfléchie avec un angle θ_r grand, elle n'atteindra pas le détecteur au retour. Dans ce cas, le transducteur ne reçoit aucun écho, la reconstruction de l'image ne tiendra pas compte de cette interface courbe, voir figure 1-3. Un biais quant à certaines formes est donc introduit dans les images.

L'atténuation des ondes de pression est une des limitations des techniques d'imagerie par pulse-écho. En effet, une partie de l'énergie de l'onde est transmise au milieu à travers divers mécanisme, diminuant l'amplitude de l'onde. Ces mécanismes peuvent être purement thermodynamiques, l'énergie étant transférée au milieu sous forme de chaleur. Il s'agit alors d'absorption. Lorsque des ondes secondaires sont générées au passage de la principale, l'énergie de celle-ci est alors perdue par diffusion. En règle générale, l'effet de la diffusion, dans le cas des ondes ultrasonores, est négligé. Si A_0 est l'amplitude de l'onde à la sortie du transducteur, l'expression de son amplitude $A(z)$ dans le milieu de propagation peut être définie telle que :

$$A(z) = A_0 \exp(-\mu_a z), \quad (9)$$

avec

$$\mu_a = -\frac{1}{z} \ln\left(\frac{A_z}{A_0}\right) \quad (10)$$

et μ_a un facteur d'atténuation d'amplitude expérimental. Cette relation est empirique, l'impact exact des phénomènes d'échanges d'énergie étant trop complexes à décrire de façon algébrique. Les facteurs d'atténuation doivent être mesurés ou approximatés. Pour s'affranchir de la mesure d'amplitude du signal, un coefficient α est défini tel que :

$$\alpha = 20 \log_{10}(e) \mu_a \quad (11)$$

Il existe une relation, empirique aussi, quasi-linéaire reliant la fréquence et le coefficient d'atténuation α :

$$\alpha = af^b \quad (12)$$

où $a \approx 0.5 \text{ dB} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$ et $b \approx 1$ et f représente la fréquence de l'onde.

Un développement exhaustif de l'équation d'onde dans un milieu inhomogène conduit à poser [24] :

$$\mathbf{g}(\mathbf{r}, t) = \int_V \mathbf{dr} \mathbf{h}'(\mathbf{r}, t) \zeta'(\mathbf{r}, t) + n(t) \quad (13)$$

où, $\mathbf{g}(\mathbf{r}, t)$ représente la mesure électrique effectuée aux bornes du piézoélectrique mise en relation avec la distribution de réflecteurs ultrasonores ζ' et la réponse impulsionnelle \mathbf{h}' du transducteur. Le terme en $n(t)$ représente l'apport du bruit au signal. Ce dernier provient principalement de la réception d'ondes électromagnétiques de l'environnement. Le cristal piézoélectrique étant monté comme un condensateur, il a une capacitance parasite qui capte les bruits électromagnétiques ambiants.

La relation entre le signal g et ζ' , la distribution des réflecteurs, peut être décrite par :

$$g(t) = (h_{em}(t) * h_g * \zeta'(\mathbf{r}, t)) + n(t) \quad (14)$$

Il faut être bien conscient des implications inhérentes à l'utilisation de la méthode du pulse-écho et des propriétés du signal généré avant de procéder à la reconstruction de l'image. En effet, l'onde électromagnétique créée lors de la réception de l'onde acoustique dans le transducteur, donc la réponse enregistrée, dépend fortement de paramètres intrinsèques au transducteur. Cette influence est représentée par le terme h_{em} , lié aux caractéristiques électromécaniques. Une imperfection dans le cristal peut faire en sorte de moduler les ondes émises et le signal d'acquisition, générant un biais systématique de mesure. Aussi, la géométrie du transducteur doit être optimisée de façon à minimiser la résonance d'ondes à l'intérieur du cristal. Si ce dernier a

une dimension d'une demi-longueur d'onde, une interférence destructive viendrait anéantir l'onde d'émission, et affaiblir par le fait même le signal récolté. Dans l'équation (14), cette contribution correspond au terme h_g . Il faut donc être capable de s'affranchir de ces biais pour établir l'exactitude des images générées par le système.

1.1.2 Systèmes d'échographie

Il existe deux approches différentes dans la conception d'un système d'imagerie par ultrasons. La première consiste à n'utiliser qu'un seul cristal piézoélectrique, soit un transducteur monoélément, ou une matrice de transducteurs. Le premier type de dispositif permet de sonder la matière dans la direction de propagation de l'onde et donc de former des «A-line» [22]. Cette technique impose un balayage mécanique pour composer les autres dimensions de l'image. La reconstruction de l'image consiste donc à aligner les lignes une à côté de l'autre, ce qui ne nécessite presque aucun calcul. La condition inhérente à ce type de reconstruction est alors que chaque ligne soit indépendante acoustiquement des autres [20].

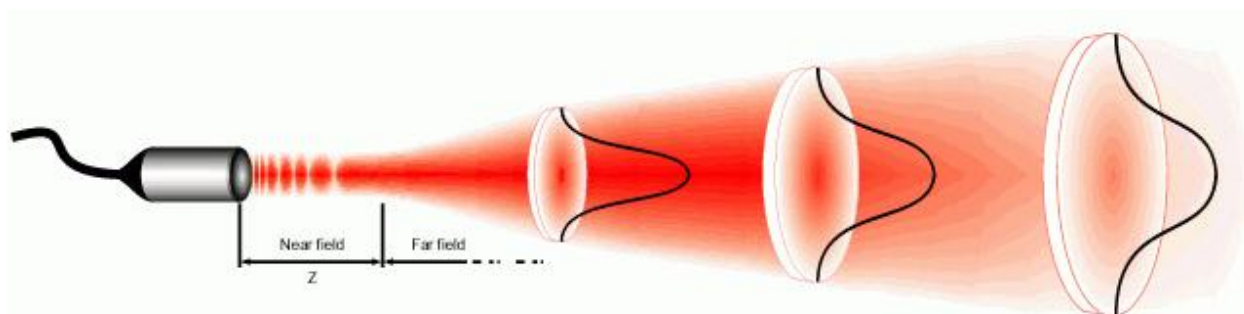


Figure 1-2 : Distribution du champ acoustique pour un transducteur monoélément sphérique, tirée de [25].

Le critère d'indépendance des champs acoustiques conditionne le choix du transducteur. Il est possible de considérer un transducteur plan, mais dont la surface est petite, typiquement $\sim 1\text{mm}$. Les ondes produites par un transducteur dont la surface est plane peuvent être décrites par une approximation géométrique, de Fresnel, ou de Fraunhofer [22]. La résolution latérale d'un tel transducteur ne peut être inférieure à sa surface d'émission. De plus, lorsque cette dernière est très petite, inférieure au millimètre, sa sensibilité est parallèlement fortement diminuée. Dans le cas d'un transducteur doté d'un focus, il y a confinement de l'énergie acoustique. Ce confinement permet de discriminer la provenance du signal, étant donnée l'étendue spatiale du focus. La zone

focale, et donc la résolution latérale, est d'autant plus étroite que l'ouverture numérique du transducteur (N.A) est grande. Le désavantage majeur de cette approche est que le confinement acoustique n'est respecté que sur une courte distance en z , plus le N.A est grand plus cette zone est courte. En effet, en dehors de la zone focale, des effets d'élargissement du champ acoustique introduisent une indétermination quant à la position latérale du réflecteur.

Dans le cas d'un transducteur monoélément, Les résolutions axiale et latérale du système dépendent principalement des propriétés du transducteur utilisé. L'équation (15) explicite le lien entre la fréquence centrale f_c , l'ouverture numérique α , c la vitesse du son et la résolution latérale du dispositif ultrason. En ce qui concerne la résolution axiale, équation (16), celle-ci dépend de la bande de fréquence Δf [16].

$$\delta_{lat} = 0.41 \cdot \frac{c}{f_c \tan \frac{\alpha}{2}} \quad (15)$$

$$\delta_{ax} = 2 \cdot c \cdot \ln 2 \frac{1}{\pi \Delta f} \quad (16)$$

La seconde méthode, utilisée dans la plupart des systèmes commerciaux consiste à placer plusieurs cristaux piézoélectriques côte à côte, électriquement indépendants, et d'utiliser des combinaisons de signaux pour établir une reconstruction d'image. Cette modalité utilise les propriétés de cohérence à la fois constructive, pour exalter le signal provenant d'une région de confinement (foyer virtuel) et destructive, pour exclure les régions voisines et gagner en spécificité du signal. Alors qu'un système monoélément recherche un découplage spatial des champs acoustiques, cette modalité utilise ce «cross-talk» pour composer une image [23]. Elle atténue grandement les biais relatifs à l'angle de l'interface sur laquelle rebondit l'onde de pression. En effet, la matrice de transducteur, par le fort couplage acoustique entre ses éléments, est sensible à une onde qui change de direction, voir figure 1-3.

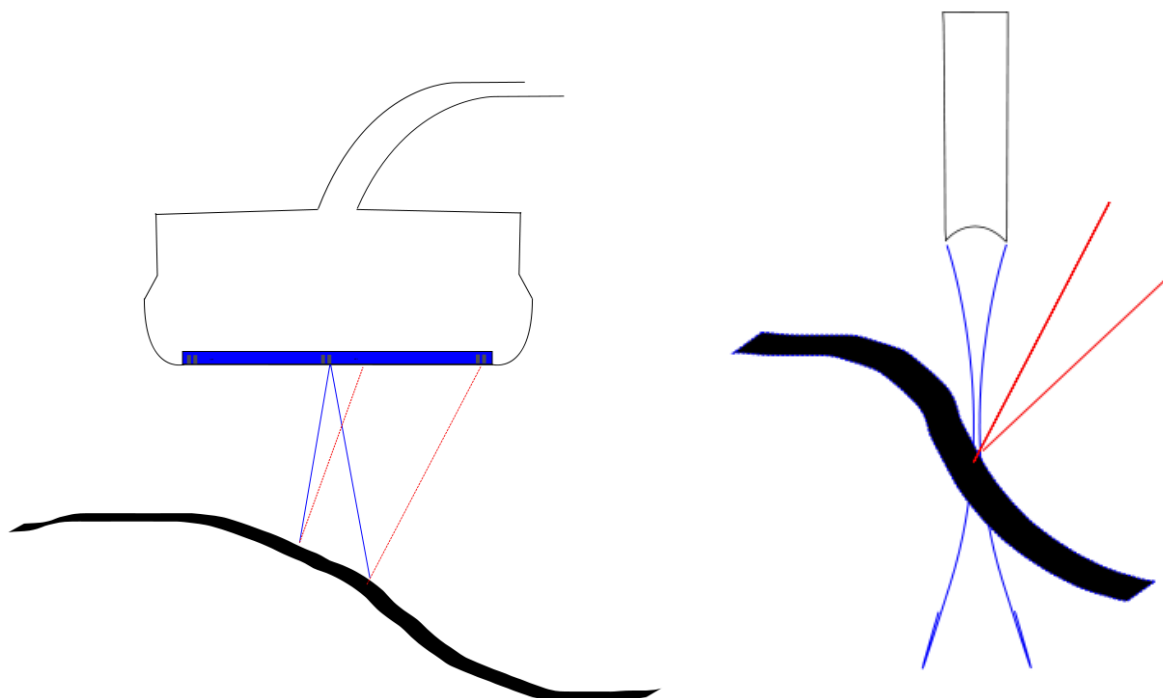


Figure 1-3: Trajectoire de propagation d'ondes ultrasons lorsque l'interface présente un angle trop grand. (a) pour une matrice linéaire d'éléments, (b) pour un transducteur monoélément doté d'un focus

Il existe plusieurs façons de concevoir un système d'imagerie ultrasonore. Le choix de la modalité s'articule autour des caractéristiques que doivent présenter les images. Un dispositif d'imagerie US conçu pour produire des images à plusieurs centimètres de profondeur utilise un transducteur à une fréquence relativement basse, quelques MHz, pour minimiser l'atténuation de l'onde dans les tissus. Ceci limite la précision que le système peut atteindre. Il y a toujours un compromis à trouver entre la profondeur du champ de vue de l'image et sa résolution spatiale.

1.2 Physique de la photoacoustique

Découverte il y a déjà plus d'un siècle, la photoacoustique est aujourd'hui comprise, caractérisée, mais pas encore tout à fait maîtrisée. Il s'agit d'un phénomène transitoire qui combine deux ondes très différentes : une onde électromagnétique et une onde de pression. La PA se produit lorsqu'un équilibre énergétique local est bousculé par une absorption de photons, durant une fenêtre temporelle relativement courte [15]. Une particule absorbant l'énergie d'une onde

électromagnétique aura tendance à la transférer à son environnement, et revenir à un état d'équilibre thermodynamique. Dans le cas de la photoacoustique, ce retour à l'équilibre passe par la création d'une onde ultrasonore [26]. Par simplification, dans les lignes qui suivent, l'absorbant est représenté par une particule sphérique, et l'environnement est considéré purement diffusif.

$$\rho C_p \frac{\partial}{\partial t} \underset{(c)}{\mathbf{T}(\mathbf{r}_0, t)} = \underset{(b)}{\mathbf{H}(\mathbf{r}_0, t)} + \underset{(a)}{\nabla(\lambda \nabla \mathbf{T}(\mathbf{r}_0, t))} \quad (17)$$

L'équation générale de conduction de chaleur (17) est construite à partir la distribution de la température, autant dans l'espace (a) que dans le temps(c), de l'apport d'énergie (b) et des paramètres intrinsèques du milieu : λ la conductivité thermique, ρ la densité et C_p coefficient de chaleur spécifique. La première hypothèse de simplification concerne l'élément (a) de l'équation de conduction de chaleur, la diffusion. Un gradient de température créé par une impulsion photonique, la température de la zone d'absorption augmente de quelques mK [15], entraine un processus de diffusion de chaleur. Or, ce processus est très lent devant la vitesse d'émission d'une onde ultrasonore, et peut donc être négligé.

La création de l'onde PA implique une transformation de l'énergie thermique absorbée en mouvement et est régie par l'équation d'expansion thermique (20). Cette dernière met en lien le déplacement des frontières d'un corps qui se dilate sous l'effet d'une augmentation de sa température. Les deux équations ci-dessous sont posées selon deux hypothèses concernant le milieu de propagation. Le milieu est considéré comme acoustiquement isotrope et la génération de l'onde ne souffrant d'aucune atténuation. Aussi, la composante de viscosité du milieu est négligée.

$$\rho \frac{\partial^2}{\partial t^2} \mathbf{u}(\mathbf{r}, t) = -\nabla p(\mathbf{r}, t) \quad (19)$$

$$\nabla \mathbf{u}(\mathbf{r}, t) = -\frac{p(\mathbf{r}, t)}{\rho c^2} + \beta \mathbf{T}(\mathbf{r}, t) \quad (20)$$

L'équation de l'équilibre des forces (19) exprime le gradient de pression p en fonction d'une accélération, double dérivé par rapport au temps du déplacement vectoriel \mathbf{u} . Les équations (18), (19) et (20) constituent un système à quatre inconnues : la distribution de la chaleur $\mathbf{H}(\mathbf{r}, t)$ et de la température $\mathbf{T}(\mathbf{r}, t)$, le déplacement $\mathbf{u}(\mathbf{r}, t)$ ainsi que la pression $p(\mathbf{r}, t)$. En combinant les trois équations, il est possible d'établir une expression différentielle décrivant le processus de

formation d'une onde photoacoustique dans des conditions de tissus biologiques dans laquelle la température et le déplacement ne sont pas explicités [27]:

$$\nabla^2 p(r, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p(r, t)}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{c_p} \frac{\partial H(r, t)}{\partial t} \quad (21)$$

La résolution de l'équation (21) est présentée dans la section traitant de la tomographie photoacoustique (PAT) et de ces applications.

Les propriétés photoacoustiques d'un échantillon sont donc dictées par des paramètres optiques, coefficients d'absorption et de diffusion, des paramètres thermodynamiques, coefficient de diffusion de chaleur et d'expansion thermique, ainsi que mécaniques, module d'élasticité. De tous ces paramètres, le principal, l'absorption optique, est celui qui caractérise le plus le contraste en l'imagerie PA, du moins dans le domaine biomédical [28]. Les tissus biologiques sont considérés, en première approximation, comme des milieux aqueux homogènes dans lesquelles baignent des chromophores, susceptibles de générer des ondes de pression lorsque les conditions thermodynamiques de génération de PA sont satisfaites. Les images sont donc sensées retracer la position des absorbants à l'intérieur du milieu. Toutefois, *in vivo*, cette approximation ne tient plus, et des ondes photoacoustiques sont aussi créées à certaines interfaces. Plus les propriétés mécaniques sont différentes de part et d'autre d'une interface, plus l'amplitude du signal photoacoustique produit est importante. Toutefois, la photoacoustique ne détecte que les grandes différences d'impédance acoustique. Elle présente un réel avantage par rapport à l'échographie conventionnelle lorsque les tissus sont caractérisés par des impédances acoustiques très proches, et qu'il n'est possible de les distinguer que par leurs propriétés d'absorption.

La photoacoustique est une méthode complémentaire à l'échographie. Elle permet de sonder des propriétés différentes des tissus, comme l'absorption optique et les propriétés thermodynamiques. De plus, il s'agit d'une modalité qui est relativement facile à intégrer à un système d'imagerie par ultrasons, puisque les deux partagent le même capteur.

1.2.1 Théorie de propagation des photons

La propagation de photons dans un environnement aussi hétérogène que des tissus biologiques met en lumière des phénomènes d'interaction photons-matières. D'abord, lorsqu'une onde électromagnétique atteint l'interface entre deux milieux optiquement différents, il se produit une

réflexion spéculaire. Cette réflexion intervient à une frontière entre deux milieux d'indice de réfraction différents et répond aux règles de Snell-Descartes déjà énoncées dans le cadre des ondes ultrasonores.

Les tissus biologiques sont formés d'un ensemble de molécules variées, chacune étant caractérisée par un spectre d'absorption différent. La courbe d'absorption d'un tissu est donc une moyenne pondérée de ces différents spectres par la concentration de chaque composant. La figure 1-4 présente un exemple de courbe non moyennée qui permet de comparer les propriétés d'absorption des différentes molécules. L'hémoglobine désoxygénée (HHb) et oxygénée (O_2Hb), constituent les deux principaux absorbants de la lumière visible et proche infrarouge. Étant donnée leur forte absorption, ces deux molécules sont des chromophores très utilisés, notamment pour quantifier la concentration locale d'oxygène dans le sang, [29]. Il existe une fenêtre optique, entre 700 et 900nm, où la lumière est plus faiblement absorbée. Cette fenêtre est exploitée dans des applications où la lumière doit pénétrer profondément dans les tissus [30]. Lorsque l'onde qui se propage dans un tissu biologique se trouve à des longueurs d'onde supérieures à 900nm, voir figure 1-4, l'absorption devient caractéristique d'autres molécules, comme les lipides à 925nm ou l'eau à 1000nm. Grâce à ce spectre particulier, il est possible de caractériser, en fonction des longueurs d'ondes utilisées, la composition du tissu sondé [30].

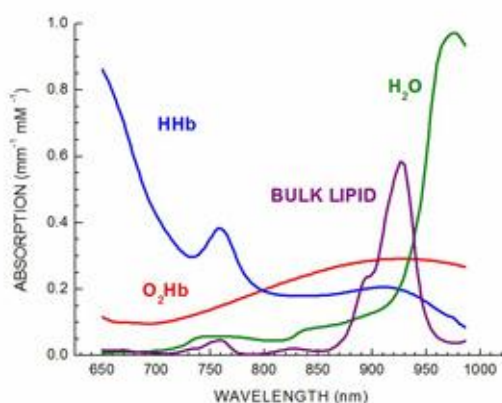


Figure 1-4: Courbes d'absorption des principaux chromophores biologiques, tirée de [31]

L'absorption optique est le pendant de l'atténuation acoustique exposée dans la section précédente. Elle est décrite par une relation empirique de type Beer-Lambert. La principale différence est que, dans le domaine acoustique, l'atténuation est un phénomène fortement lié à la

fréquence de l'onde et relativement indépendant de la composition du milieu. En optique, les échanges d'énergie photon-matière sont décrits par la physique quantique des molécules et c'est la composition du milieu qui dicte les propriétés d'absorption de la matière.

Parmi les méthodes purement optiques, deux tendances s'opposent, car elles font appel à deux catégories de photons : balistiques et diffus. Pour considérer un photon comme étant balistique, ce dernier ne doit interagir qu'une seule fois avec le tissu. Or, le parcours libre moyen des photons à l'intérieur de milieux très diffusifs comme les tissus biologique est relativement court $\sim 1\text{mm}$. Au-delà de ce millimètre, la plupart des photons sont considérés comme soumis aux phénomènes de diffusion. Ils changent de direction et leur trajectoire est alors imprédictible. Les modalités qui se basent sur les photons balistiques doivent leur précision à la connaissance de la trajectoire exacte du photon. Il s'agit donc de la limite physique à la profondeur de pénétration pour cette catégorie d'imageurs. Les modalités d'optique balistique peuvent atteindre une résolution supérieure à celle des ultrasons, à cause de la nature même des ondes utilisées [32]. Comme il en est fait mention précédemment, plus la longueur d'onde de sonde est courte, meilleure est la résolution axiale.

La propagation de la lumière dans les tissus biologiques est caractérisée par une très forte interaction avec le milieu. Elle est décrite, en spectroscopie NIRS, au-delà du premier millimètre, par un phénomène de diffusion de photons à travers l'échantillon [30]. Il s'agit de décrire le transport d'énergie radiative à travers le tissu sous la forme d'une équation de diffusion de photons [33]. La solution à l'équation de diffusion de photons dans le domaine temporel ne peut être traitée analytiquement. Un traitement numérique permet d'estimer le nombre de photons contenus dans un voxel, voir figure 1-5, sachant que la source est ponctuelle [34]. Contini et al, utilisent un autre algorithme permettant d'évaluer par itération l'évolution du front d'onde électromagnétique au sein du tissu biologique [35].

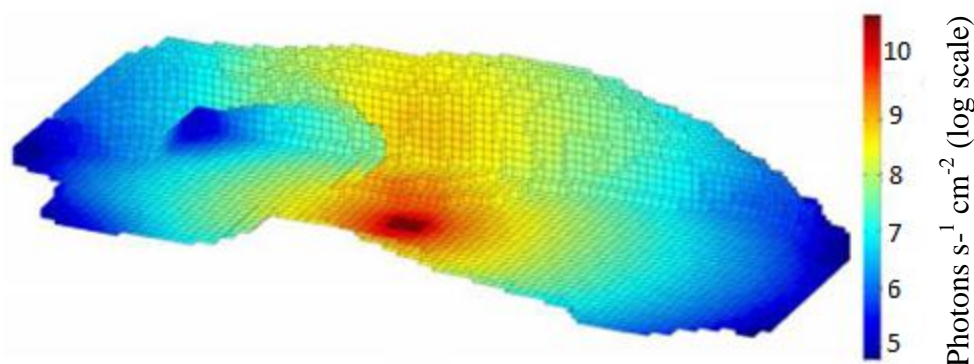


Figure 1-5: La distribution de photons, résultat de simulation, à l'intérieur d'une souris. La source lumineuse est considérée ponctuelle et isotrope. La trajectoire des photons est approximée. La précision dépend alors de la finesse du modèle, mais ne peut dépasser les 500 μ m, figure tirée de [36].

Dans le contexte de la photoacoustique, de telles études de la propagation des photons permettent d'aborder le problème de la distribution des photons à l'intérieur du tissu de façon plus rigoureuse. Par exemple, pour imager le cerveau entier d'un rat, L.V Wang et al., doivent l'illuminer de la façon la plus uniforme possible, pour que tous les points, à une même profondeur, soient exposés à la même intensité lumineuse [37]. Si tel n'est pas le cas, la carte d'absorption serait biaisée, car certaines zones auraient été exposées à plus de photons que d'autres. Aussi, c'est à partir de simulations sur la propagation des photons, voir figure 1-5, qu'il est possible de déterminer la géométrie d'illumination qui permet de maximiser l'exposition d'un organe particulier à la lumière et d'en maximiser le signal PA.

1.2.2 Revue des contrastes

Plusieurs chromophores intrinsèques peuvent être spécifiquement ciblés dans la formation d'images photoacoustique [38]. En effet, en comparant les cartes d'absorption PA produites à partir de plusieurs longueurs d'ondes, il est possible de discriminer des tissus dont les propriétés d'absorption sont différentes. Xing et al. ont montré que l'hypervascularisation caractéristique de la croissance d'une tumeur peut être ciblée spécifiquement pour fournir un diagnostic précoce du développement d'une tumeur [39]. Dans ce cas, les auteurs s'appuient sur le fait qu'un tissu

hypervascularisé, présence de HHb et d'O₂Hb en grande quantité, soit caractérisé par une plus grande absorption à des longueurs d'ondes visibles.

L'imagerie moléculaire (PAm), quant à elle, consiste à mesurer la position en fonction du temps de certaines molécules. Ces dernières sont conjuguées à un marqueur, nanoparticules par exemple, dont les propriétés d'absorption peuvent être ajustées lors de leur fabrication [40]-[28]. L.V Wang et al. visent spécifiquement la fenêtre optique qui existe entre 700 et 900nm pour le développement de nanoparticules d'or comme chromophores en photoacoustique [41]. Ces nanoparticules agissent comme agent de contraste et produisent significativement plus de signal que les tissus environnants. La spécificité atteinte par un dispositif de PAm dépend de la courbe d'absorption du marqueur utilisé. Un marqueur idéal doit posséder une bande d'absorption étroite et située dans une zone où l'environnement biologique est significativement moins absorbant [42]. Cette modalité permet de sonder des interactions intermoléculaires et permet d'étudier des aspects fonctionnels du tissu. Le contraste est un autre paramètre modulable de l'imagerie photoacoustique. Ainsi, selon les propriétés attendues de l'image, les propriétés spectrales de l'illumination doivent être judicieusement choisies.

1.2.3 Photoacoustique: Applications pratiques

L'échographie et la cohérence par tomographie optique (OCT) sont des modalités qui présentent plusieurs similitudes. En effet, dans un cas comme dans l'autre, le signal est formé de la réflexion d'une onde à un réflecteur, généralement une interface. L'avantage des US est qu'ils sont très peu affectés par la diffusion : deux ou trois ordres de grandeurs par rapport aux photons optiques [15]. Toutefois, les propriétés acoustiques des différents organes sont semblables et il est difficile d'en dégager un excellent contraste. De son côté, l'OCT permet de générer des images de meilleure qualité, notamment en terme de résolution, mais avec une faible profondeur de champ de vue [43]. L'optique diffuse, quant à elle, permet l'identification et la quantification de substances particulières, sans en fournir de données spatiales précises [30]. La photoacoustique se situe à la frontière entre ces modalités, tirant avantage des forces de chacune.

Il existe deux axes principaux de recherche sur la photoacoustique dans le domaine biomédical : la microscopie et la tomographie. Ces deux approches sont complémentaires dans la mesure où la nature des tissus sondés, et surtout l'information qui en est retirée, leur est propre. Elles diffèrent

l'une de l'autre dans le traitement de l'équation d'apport d'énergie au milieu (21). En pratique, un pulse laser sert à apporter une impulsion énergétique au tissu sondé. Plus cette impulsion laser est courte, plus la réponse, comme sa transformée de Fourier, est large bande et centrée sur une haute fréquence. Par soucis de simplification, la forme temporelle du pulse laser, est toujours considérée comme une fonction de Dirac [24]:

$$I(t) = \delta(t) \quad (22)$$

Ainsi, il est possible de découpler les composantes spatiales et temporelles de l'expression d'apport d'énergie au tissu $H(\mathbf{r}_0, t)$:

$$H(\mathbf{r}_0, t) = A(\mathbf{r}_0)I(t) \quad (23)$$

où $A(\mathbf{r}_0)$ est la distribution spatiale des sources de PA. $A(\mathbf{r}_0)$ dans le cas de la microscopie est considéré comme $A(z)$ puisque le transducteur n'est sensible qu'à la direction parallèle à la propagation des ondes. La position de la source $A(z)$ est donc déterminée par le délai temporel entre la création du pulse laser et le retour du train d'onde acoustique. Dans le cas d'un système de tomographie, la distribution de l'absorption A s'exprime selon un référentiel polaire et provient de la résolution de l'équation (24), voir section Tomographie photoacoustique.

1.2.3.1 Microscopie photoacoustique (MPA)

La microscopie est particulièrement prisée dans le domaine de la recherche biomédicale, car elle permet de comprendre la structure de corps de taille micrométrique. La MPA peut être implémentée de diverses manières, mais se base principalement sur l'utilisation de transducteurs mono-élément, et ce pour deux raisons. D'abord, ces derniers peuvent atteindre des fréquences de résonance beaucoup plus élevées que les multiéléments et produisent donc une meilleure résolution axiale. Aussi, le confinement acoustique de ces transducteurs, à large ouverture numérique, permet d'atteindre une plus grande résolution latérale. Le signal recueilli est, comme le présente la figure 1-6, confiné dans les voxels. Le système est balayé mécaniquement pour remplir tous les voxels, et reconstruire l'image 3D. La principale limitation apparaît clairement sur cette même figure. Loin de la zone focale, les champs acoustiques aux différentes positions se chevauchent par effet d'ouverture numérique du transducteur. Le confinement du signal dans le voxel n'est donc plus vérifié. La zone de haute résolution dans l'image est très limitée en termes de profondeur.

La particularité des différentes méthodes rapportées dans la littérature réside dans l'illumination de l'échantillon. Une étude réalisée en 2006, rendue publique dans *Nature*, décrit un microscope photoacoustique confocal en champ sombre [44]. Ce microscope utilise un transducteur haute fréquence, 50MHz à la résonance, pour atteindre une résolution spatiale de 45 μ m. Une autre étude présente un microscope excentré où le transducteur forme un angle avec la surface de l'échantillon, alors que l'illumination est verticale. Ceci permet un recouvrement de seulement 916 μ m entre le champ acoustique du transducteur et le faisceau laser [45]. Les sources de photoacoustique potentielle sont confinées d'une part par la géométrie d'illumination et de l'autre par le champ acoustique du transducteur. Ce dernier est très restrictif, donc permettant d'atteindre une haute résolution, mais limitant le champ de vue en profondeur du dispositif.

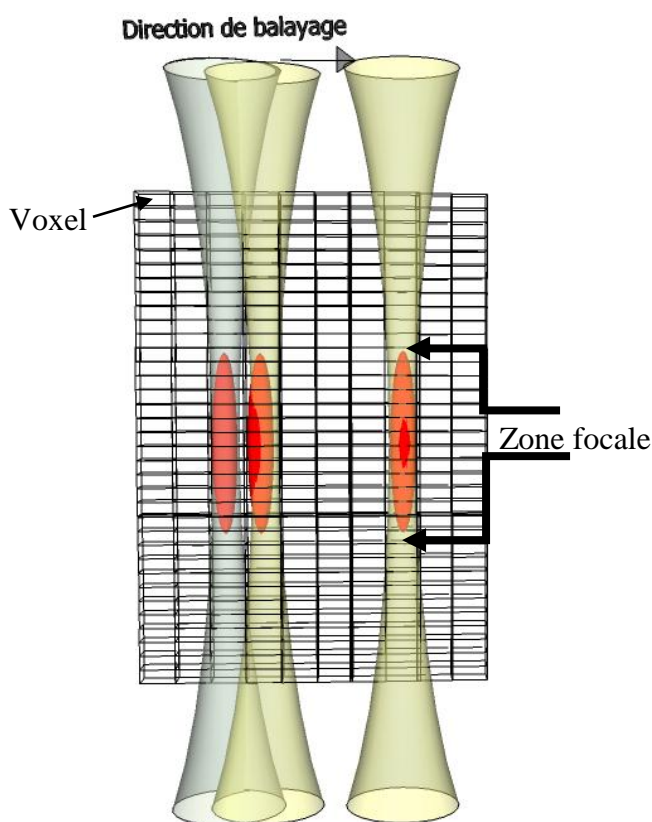


Figure 1-6: Construction de l'image par concaténation des champs acoustiques

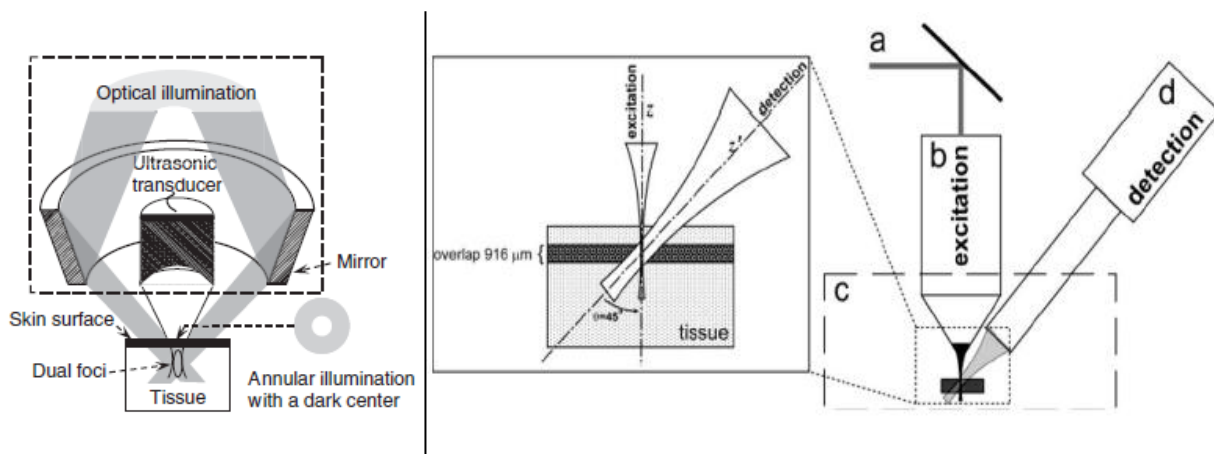


Figure 1-7: Schémas de montages MPA, (à gauche) microscope photoacoustique en champ sombre, figure tirée du papier de Zhang et al. [44]; (à droite) microscope à détection hors-axe, tirée de [45]

La principale limitation de ce type de technique est la profondeur à laquelle elle démontre de la sensibilité. Les images reconstruites ne peuvent dépasser 4 ou 5 mm de profondeur. Cette limitation est d'ordre physique et ne peut donc être contournée par les méthodes conventionnelles. En fait, la résolution de tout appareil de microscopie, peu importe la technique, se détériore avec la profondeur de l'image dans le tissu à cause des propriétés des physiques des tissus.

Dans le cadre de techniques de microscopie photoacoustique, la reconstruction 3D des images est relativement directe, le traitement du signal étant grandement facilité par le format des données. En effet, de telles techniques se basent sur l'acquisition de lignes, «A-scan». La formation d'une image tridimensionnelle consiste alors à remplir les colonnes d'une matrice par ces lignes de signal. C'est par la suite que plusieurs algorithmes de correction et de rehaussement de l'image peuvent être appliqués [46]. Ainsi, la microscopie photoacoustique permet l'acquisition de volumes, relativement peu profonds, mais dont la précision peut dépasser les microscopes traditionnels. Finalement, Yao et al. ont démontré la possibilité d'utiliser des agents de contrastes propres à la photoacoustique et qui exaltent la spécificité de la MPA [47].

1.2.3.2 Tomographie photoacoustique

La seconde approche de la reconstruction d'images photoacoustiques découle de la résolution de l'équation (21) en y introduisant la fonction de Green [48]. Cette dernière permet d'établir une

relation mathématique entre le signal acoustique P_d reçu par le transducteur et la distribution spatiale des absorbants $A(\mathbf{r}_0)$. À partir de cette expression, une rétroprojection peut alors être implémentée.

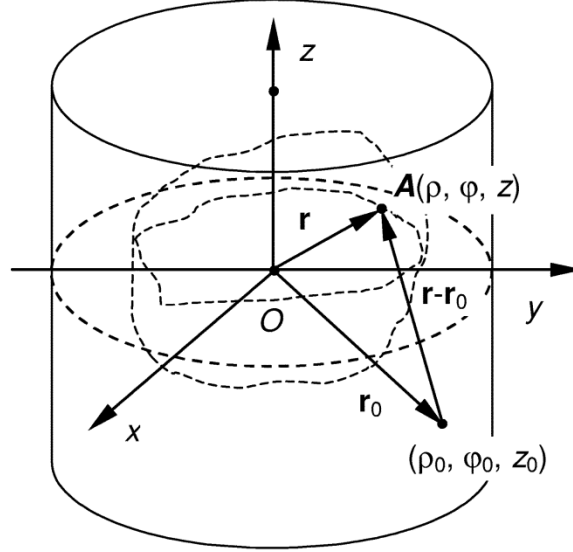


Figure 1-8: Schéma de la géométrie de détection en tomographie photoacoustique cylindrique, tirée de [48]

La figure 1-8 présente un schéma de la géométrie du problème de reconstruction dans une configuration cylindrique. L'équation décrivant la reconstruction d'une image à partir de données de pression $p(\mathbf{r}_0, t)$ [49] se lit:

$$A(\rho, \phi) = -\frac{1}{2\pi c^4 \eta} \iint_{S_0} dS_0 [\vec{n} \cdot \vec{n}_0] \frac{1}{t} \frac{\partial p(\vec{r}_0, t)}{\partial t} \quad (24)$$

où A représente la distribution spatiale des sources de PA. Cette distribution équivaut à la carte d'absorption de la lumière dans les tissus. L'intégrale doit être implémentée comme une sommation cohérente du signal ultrason, $p(\mathbf{r}, t)$, enregistré aux différentes positions dans S_0 . S_0 correspond à la zone balayée par le transducteur, voir figure 1-9. La division par le temps t vient aplatir le signal loin du centre, pour éviter d'ajouter trop de bruit à l'image. Le terme $[\mathbf{n} \cdot \mathbf{n}_0]$ sert de facteur de pondération. Il exprime le produit scalaire entre la direction de propagation de l'onde photoacoustique \mathbf{n} et le vecteur d'orientation du transducteur \mathbf{n}_0 .

La tomographie photoacoustique est une modalité complémentaire à la microscopie, décrite précédemment. Elle permet d'imager des structures différentes. En effet, la tomographie offre la

possibilité de sonder à plusieurs centimètres à l'intérieur du tissu [50]. Il est donc possible d'imager des organes entiers de petits animaux. Il est même possible de générer une image tridimensionnelle du cerveau d'un rat adulte, sans chirurgie préalable [27]-[17]-[51]. Cette modalité est l'équivalent de la tomographie par rayon-X (CT). Il s'agit de recueillir du signal PA tout autour de l'échantillon et de reconstruire la distribution des absorbants. Du point de vue de l'implémentation, la méthode directe consiste à utiliser un transducteur plan, donc une faible ouverture numérique, pour sonder de façon uniforme sur la ligne, voir figure 1-9. L'acquisition de lignes au travers de l'échantillon permet de disposer d'assez d'informations pour déterminer les positions des différentes sources d'ondes [27]. Cette implémentation se heurte à une limitation physique. Lorsqu'on choisit un transducteur de faible NA, il faut que ce dernier soit de petite taille, puisqu'il faut limiter la zone de sensibilité du transducteur, pour en augmenter la spécificité. Toutefois, cette spécificité est atteinte au détriment de la qualité du signal et donc de la sensibilité. Il faut donc suivre un processus d'optimisation lors du choix du transducteur à utiliser.

Une alternative au transducteur plan est un transducteur de forme cylindrique placé autour de l'échantillon. Il s'agit de maximiser deux aspects du signal : sa spécificité et sa sensibilité. En effet, la grande surface du transducteur lui apporte une grande sensibilité. Aussi, sa géométrie à haut facteur de symétrie, nous permet de simplifier l'analyse des données. On peut considérer le signal comme provenant d'un transducteur virtuel situé au centre du cylindre. Un tel transducteur ne souffre d'aucune contrainte d'ouverture numérique [52]. Cette caractéristique est cruciale pour tirer un maximum d'informations de la rétroprojection. Il s'agit donc d'un moyen de contourner le problème posé par l'utilisation d'un transducteur de faible NA qui balaie l'échantillon de façon circulaire. La surface de détection est maximale, sans pour autant affecter la précision de l'image reconstruite [29].

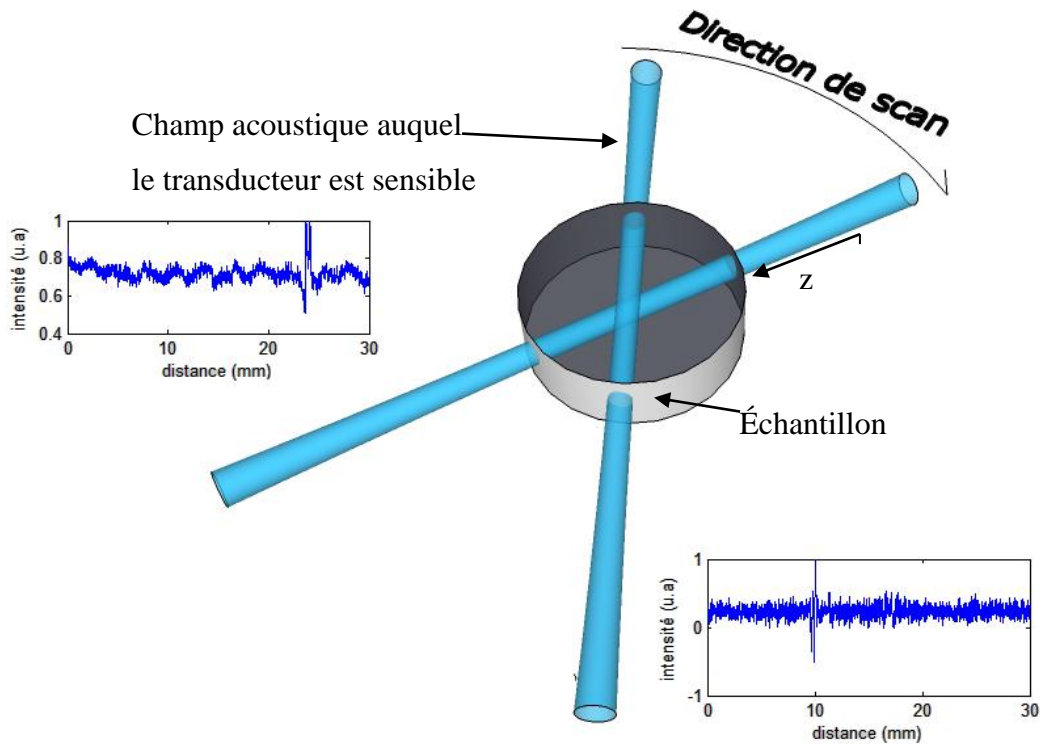


Figure 1-9 : Schéma du déplacement de champ acoustique durant un balayage en tomographie photoacoustique.

1.2.4 Fabrication de transducteurs

Il existe plusieurs catégories de matériaux piézoélectriques, composants acoustiquement actifs du transducteur. Afin de comparer ces transducteurs, il faut poser les bases de la physique du solide. Ces matériaux diélectriques sont soumis à un champ électrique, donc décrits par les équations :

$$\mathbf{D} = \epsilon_0 \mathbf{E} + \mathbf{P} \quad (25)$$

$$D_i = \epsilon_{ij} E_j \quad (26)$$

$$P_i = \chi_{ij} \epsilon_0 E_j \quad (27)$$

$$\epsilon_{ij} = (1 + \chi_{ij}) \epsilon_0 \quad (28)$$

où \mathbf{D} représente le vecteur de densité de flux électrique, \mathbf{E} le vecteur de champ électrique et \mathbf{P} la polarisation du matériau. La constante ϵ_{ij} est le tenseur de permittivité, qui peut être réduit à un scalaire dans le cas d'un matériau linéaire et isotrope, ϵ_0 constitue la permittivité du vide. Le tenseur de permittivité est exprimé en fonction de la direction dans laquelle s'exerce le champ ou

la force sur le cristal. À partir de la permittivité du matériau est dérivé le coefficient de piézoélectricité d_{ij} :

$$d_{i\mu} = \frac{\partial D_i}{\partial T_\mu} = \frac{\partial S_\mu}{\partial E_i} \quad (29)$$

où en $d_{i\mu}$ est exprimé en terme de charge par unité de force : $C \text{ N}^{-1}$. Dans cette expression D_i , T_μ , S_μ et E_i sont des variables d'état au sens thermodynamique [53]. Le coefficient de piézoélectricité représente la relation entre la charge aux bornes du matériau et la contrainte qui s'y exerce. C'est à partir de ce paramètre caractéristique que sont comparés les matériaux piézoélectriques.

Les transducteurs sont conçus, pour la plupart, avec des céramiques de titano-zirconate de plomb (PZT) ou un polymère de fluor (PVDF), comme élément piézoélectrique. Chacun de ces matériaux présente des avantages et des inconvénients quant à leur usage en recherche biomédicale. D'abord, les transducteurs céramiques démontrent une résonance plus intense, due à un coefficient piézoélectrique d_{31} significativement plus élevé que pour le PVDF. Toutefois, les conditions de résonance étant plus restrictives dans le cas des cristaux, leur bande passante est significativement plus étroite. Le PVDF étant dans un état semi-cristallin (~60%)[53], le pic de résonance est particulièrement large. Aussi, l'impédance acoustique du PVDF Z_{PVDF} fait en sorte que les ondes sont transmises dans un tissu biologique avec moins de réflexions que dans le cas d'un cristal, voir tableau 1-1. L'impédance acoustique de ces tissus est approximée par l'impédance de l'eau, $Z_{\text{eau}} = 1.483(\text{MRayls})$ [54]. Un transducteur en PVDF engendre donc moins de pertes causées par les réflexions à la surface de l'échantillon.

Tableau 1-1 : Propriétés du PVDF et du PZT. Le coefficient d_{31} représente la direction de plus grande piézoélectricité, donc parallèle à la propagation des ondes. Les données sont tirées de [53].

Propriété	PVDF	PZT4
Impédance acoustique (MRayl)	4.2	36.1
Vitesse du son (mm/s)	2.2	4.82

d_{31} (10^{-12} CN $^{-1}$)	21.4	-274
------------------------------------	------	------

Plusieurs groupes de recherches ont démontré la possibilité de fabriquer des transducteurs, mono et multiéléments, de toutes sortes de géométries à partir de PVDF. Ce dernier étant particulièrement facile à travailler, il est largement utilisé dans la conception de transducteurs dans les laboratoires de recherche. Babak et Kim ont rapporté un procédé de fabrication qui permet d'implémenter l'élément piézoélectrique, le PVDF, sur un support de Si. [55] Cette technique permet de créer une matrice de transducteurs, dont les éléments sont petits (1x1mm), et d'implanter un circuit électrique très proche du piézoélectrique, sur le substrat de silicium. Ceci permet de réduire la quantité de bruit électromagnétique qui peut s'infiltrer dans le signal. Dans ce cas, les éléments ne peuvent être que plats, à cause de la nature du Si, ce qui en limite les possibilités. De manière générale, le support est choisi selon ses propriétés acoustiques et sa géométrie. En effet, il est possible d'agencer une interface piezo-support pour se trouver en situation de quart-d'onde, ce qui a pour effet d'augmenter la bande passante de l'onde ultrason [56]. D'un autre côté, si l'impédance acoustique est très proche de celle du transducteur, cela évite des réflexions à l'interface piezo-support, ce qui produit un signal de meilleure qualité. Des transducteurs de géométries particulières ont été fabriqués par des groupes de recherches, pour répondre à des besoins particuliers. Par exemple, Lizzi et Ketterling (2006) rapportent la conception et la fabrication d'un transducteur multiélément à haute fréquence, 40 MHz, en forme d'anneaux concentriques [57]. Étant donné que le support est de forme hémisphérique et que le PVDF épouse ses courbes, le transducteur est donc doté d'une focale. Les anneaux concentriques font en sorte d'allonger la zone focale du transducteur dans le sens de la propagation des ondes, et atténuent l'effet d'ouverture numérique observé dans la MPA. Il n'existe pas de transducteur cylindrique commercial. Wang et Li (2009) ont prouvé qu'il était possible de fabriquer un transducteur cylindrique à partir d'un polymère piézoélectrique et de produire des images *in vivo* du cerveau, chez le rat [58].

La conception et la fabrication de transducteurs sur mesure ouvre tout un pan de possibilités sur l'exploitation des ondes acoustiques et photoacoustiques. Les caractéristiques (forme du front d'onde, fréquence centrale, largeur de spectre, etc.) peuvent être ajustées à l'utilisation visée.

1.3 Recalage rigide

Par définition, le recalage multimodal consiste à trouver les paramètres qui décrivent la transformation que doit subir une image pour aligner son référentiel sur celui d'une image provenant d'une autre modalité. Les exemples concrets les plus connus de fusion multimodale sont associés à la médecine nucléaire. Le PET/CT est une technique très couramment utilisée dans le domaine du diagnostic et du suivi de traitement. La figure 1-10 présente le procédé utilisé en clinique pour effectuer le recalage des données PET sur l'image CT. Le principe de la fusion repose sur l'intégration des deux modalités dans le même appareil. Les deux techniques d'imagerie sont basées sur une géométrie identique. Ainsi, il est aisé, en alignant le centre de symétrie des deux imageurs, d'obtenir une correspondance très précise entre les points de chaque modalité [59].

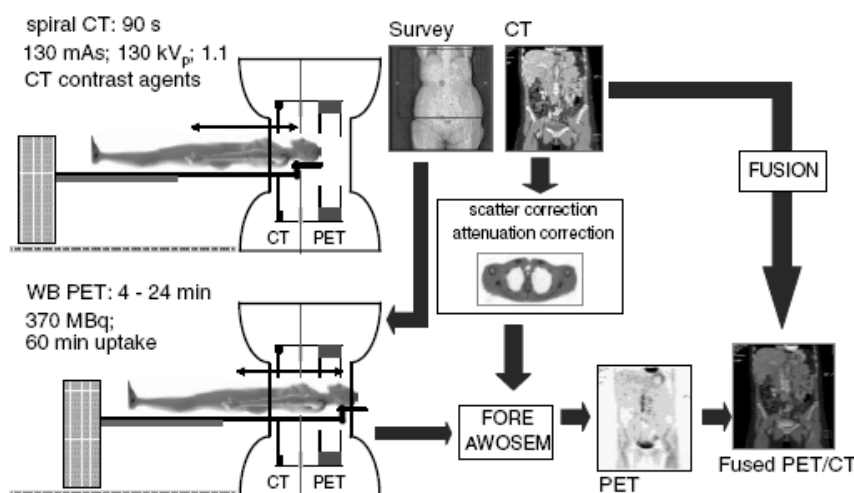


Figure 1-10: Schéma de fonctionnement d'un appareil de PET/CT, tirée de [59]

De manière générale, lorsque la fusion a lieu à partir de deux appareils distincts, une méthode itérative est implémentée de façon à optimiser un critère de correspondance [60]. Plusieurs algorithmes de recalage sont documentés dans la littérature. Tous sont axés sur trois concepts fondamentaux : l'ensemble des transformations accessibles, le critère de correspondance et la méthode d'optimisation [61]. Les transformations spatiales sont regroupées en deux grandes catégories : rigides et non-rigides. Le critère de correspondance est l'élément qui permet de comparer quantitativement deux images différentes. L'erreur de recalage globale est définie à partir de ce critère qui peut être, par exemple, la distance quadratique moyenne entre les points

correspondants sur chaque image [62]. Suetens et al (1997) présentent une méthode de recalage se basant sur la comparaison voxel à voxel entre les images 3D [63]. Ils proposent d'utiliser un critère de correspondance tiré de la comparaison entre les histogrammes respectifs de chaque image. Finalement, la méthode d'optimisation calcul les transformations optimales qui permettent de réduire le critère de correspondance et de passer à la prochaine itération.

Le recalage est une opération de changement de système de coordonnées, permettant que deux images soient exprimées selon le même référentiel. Plusieurs ensembles de transformations spatiales peuvent être utilisées. Le plus simple, les transformations rigides, consiste en une somme d'opérations de rotations et de translations. Cet ensemble conserve la distance entre les points, et les angles entre les vecteurs dans l'image transformée [60]. Il faut préalablement poser l'hypothèse que les structures considérées sont indéformables, ou que les déformations qui les affectent sont négligeables. Deux opérateurs doivent alors être définis : la translation, la rotation. La matrice de translation qui induit la transformation $[x \ y \ z]_1' = [x \ y \ z]_1 + \mathbf{q}$ [60] peut être exprimée telle que:

$$\begin{bmatrix} x'_1 \\ y'_1 \\ z'_1 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & q_x \\ 0 & 1 & 0 & q_y \\ 0 & 0 & 1 & q_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \\ z_1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (30)$$

La matrice de rotation peut être quant à elle être exprimée deux façons différentes. La première consiste à considérer des rotations sur chacun des trois axes. Ainsi, la rotation de l'image est une multiplication de trois matrices :

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha_x) & \sin(\alpha_x) & 0 \\ 0 & -\sin(\alpha_x) & \cos(\alpha_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\alpha_y) & 0 & \sin(\alpha_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\alpha_y) & 0 & \cos(\alpha_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\alpha_z) & \sin(\alpha_z) & 0 & 0 \\ -\sin(\alpha_z) & \cos(\alpha_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (31)$$

La seconde consiste à décrire la rotation comme un vecteur $[r_1 \ r_2 \ r_3]$ dont la direction donne l'axe de rotation et la norme son angle [64]. Dans les deux situations, effectuer le recalage passe par la résolution du système à 6 inconnues, \mathbf{q} , correspondant aux 6 degrés de liberté. En ce qui concerne les corps déformables, la cage thoracique par exemple, des transformations de type non-rigides doivent être considérées pour compenser la déformation. Elles peuvent être affine, projectives ou encore curvilignes. Selon la nature du corps et le champ de vue des imageurs, la transformation

peut s'appliquer sur l'ensemble des points, se décrivant comme une transformation globale. Il est possible de transformer chaque sous-ensemble indépendamment, en utilisant plusieurs transformations locales [65]. Quelle que soit leur portée, ces transformations doivent être appliquées en correction, pour réduire l'erreur de recalage globale, produite par un recalage rigide.

Plusieurs approches peuvent être considérées pour concevoir un algorithme de recalage tridimensionnel. La géométrie de la structure imagée et la similitude des contrastes des images sont autant de paramètres à prendre en compte lors du choix de l'algorithme. Après avoir choisi l'ensemble des transformations, la seconde étape consiste à choisir la primitive à partir de laquelle sera effectué le recalage. Une primitive est un ensemble de points composant l'image et peut faire partie d'une surface, un volume ou de marqueurs anatomiques ponctuels [61].

L'approche triviale du problème du choix de primitives consiste à identifier manuellement une série de points dont la correspondance sur chaque image est évidente [66]. Ainsi, au prix d'un investissement de temps par l'utilisateur, le problème d'optimisation du critère de correspondance devient très simple. En effet, il suffit de résoudre le système d'équations linéaires et calculer l'ensemble des paramètres de transformation qui minimise une fonction d'écart quadratique moyen entre les points identifiés sur chacune des images. Pour résoudre le problème de façon univoque, il faut se baser sur un minimum de six points, chacun représentant un marqueur anatomique. La précision avec laquelle l'utilisateur marque ces points de repère ainsi que les erreurs d'ordre numériques influencent l'écart entre les images, après transformation. Ainsi, l'erreur est grandement affectée par un élément aléatoire, l'intervention humaine. De plus, par soucis de redondance et pour faire baisser l'impact des erreurs numérique, il est préférable d'utiliser un maximum de points. Or, ce faisant, l'intervention de l'utilisateur devient encore plus importante.

Par opposition, un algorithme de recalage par comparaison de surface (RCS) utilise un ensemble beaucoup plus fourni de points, augmentant par le fait même la redondance, et ce, sans faire appel à l'intervention de l'utilisateur. Un recalage par surface requiert un traitement plus complexe que l'approche triviale, la correspondance point à point n'étant jamais vérifiée. Aussi, une étape de segmentation doit être effectuée sur chaque image pour extraire les coordonnées des points sur les surfaces d'intérêts. Quatre types de représentations des surfaces sont abondamment

documentés dans la littérature. La première consiste à considérer des marqueurs anatomiques qui affectent la géométrie de la surface. Il s'agit d'utiliser uniquement des spécificités morphologiques détectables automatiquement pour créer une représentation compressée de la surface. Ces spécificités permettent de constituer une base de points correspondants sur chaque image et donc de retrouver la fonction de transfert d'un système à l'autre. Les fondements de la géométrie différentielle servent à quantifier certaines caractéristiques des formes tridimensionnelles. Ces formes peuvent être formées de points, de courbe ou encore de section de la surface. La courbure gaussienne en est un bon exemple [67]. Ainsi, le problème d'optimisation revient à minimiser l'écart entre des propriétés géométriques des formes comparées. Ce type de représentation est avantageux en terme de coût de calcul, la matrice de point étant compressée, mais aussi car son aspect quantitatif facilite la comparaison entre les surfaces. La seconde, basée sur l'utilisation d'un sous-ensemble de points, est plus directe encore. Partant d'un ensemble de points P_1 composant la première image, sachant qu'il n'existe pas de correspondance directe entre P_1 et P_2 , des algorithmes d'interpolations génèrent des points dans P_1 à partir de la matrice des positions en P_2 [65]. L'erreur est donc calculée en comparant les positions des points P_2 et leurs correspondants interpolés sur P_1 , et ce à partir des données géométriques. Une fois les centres de masse des points de chaque surface superposés, une droite OP_2 reliant le centre O à un point en P_2 atteint P_1 au point de correspondance. La moyenne des longueurs de segments P_2P_1 est considérée comme la valeur de l'écart entre les images. Le recalage est considéré comme effectué lorsque l'erreur globale est considérée satisfaisante. Les deux dernières méthodes consistent en des approches dites globales. D'abord, il est possible de générer un modèle physique décrivant les transformations des images et qui permet d'effectuer le recalage de manière implicite [61]. Aussi, par diverses méthodes de représentation des surfaces en 2D, il est démontré qu'un recalage peut être effectué en utilisant les propriétés géométriques de ces projections [68].

La justesse du recalage par comparaison de surface ou par marqueurs anatomiques dépend d'étapes de traitement d'image préalables. Ces niveaux de traitement contribuent à l'erreur globale. Lorsque le recalage est effectué entre deux clichés pris par le même appareil, ou entre deux appareils dont les contrastes sont très similaires, une méthode de force brute peut être envisagée. Il s'agit de comparer l'intensité des voxels un à un, pour ensuite minimiser, par itération, une fonction d'écart moyen en fonction des paramètres de transformation rigide. Cette

approche, le recalage par comparaison de volume (RCV) [63], est particulièrement utile en imagerie par résonance magnétique pour comparer plusieurs acquisitions. Dans le cas d'une comparaison intra-individu, par exemple, ce type d'algorithme permet corriger les différences de positionnement d'une séance à une autre. En bref, cette technique est utilisée pour recaler deux images provenant de la même modalité [61].

Un exemple de calcul de l'itération suivante optimale, montré à la figure 1-8, est présenté ici. D'abord, une expression de l'évolution de l'erreur $b_i(\mathbf{q}-\mathbf{t})$ doit être formulée pour évaluer la distance entre les images, et ce, à chaque itération [60]. Soit \mathbf{t} le vecteur qui fait tendre \mathbf{q} vers les paramètres optimaux :

$$\mathbf{b}_i(\mathbf{q}-\mathbf{t}) \simeq \mathbf{b}_i(\mathbf{q}) - \mathbf{t}_1 \frac{\partial \mathbf{b}_i(\mathbf{q})}{\partial q_1} - \mathbf{t}_2 \frac{\partial \mathbf{b}_i(\mathbf{q})}{\partial q_2} + \dots \quad (32)$$

Ici, i représente un voxel parmi le volume. Le but étant de minimiser l'erreur moyenne e , tel que : $e = \sum_i b_i(\mathbf{q}-\mathbf{t})^2$. Une représentation matricielle du système d'équations peut être exprimée sous la forme :

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial \mathbf{b}_1(\mathbf{q})}{\partial q_1} & \dots & \frac{\partial \mathbf{b}_1(\mathbf{q})}{\partial q_6} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial \mathbf{b}_n(\mathbf{q})}{\partial q_1} & \dots & \frac{\partial \mathbf{b}_n(\mathbf{q})}{\partial q_6} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{t}_1 \\ \mathbf{t}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{t}_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_1(\mathbf{q}) \\ \vdots \\ \mathbf{b}_6(\mathbf{q}) \end{bmatrix} \quad (33)$$

L'algorithme peut donc être résumé à une recherche du vecteur \mathbf{t} optimal, à la transformation subséquente de l'image et au calcul de l'erreur résiduelle. Plusieurs variations peuvent être considérées pour optimiser l'algorithme en fonction de l'application. L'approximation du paramètre \mathbf{t} peut être directement dérivée de la méthode de calcul du critère de correspondance [60] ou par analyse numérique [63].

Le recalage est un procédé qui permet de comparer deux images entre elles. Dans le cadre de ce mémoire, la méthode de recalage par comparaison de surface a été choisie pour fusionner une image IRM moyennée à une image ultrason-photoacoustique.

1.4 Neuronavigation

Dans le domaine de la chirurgie cérébrale, la neuronavigation est un outil qui améliore l'efficacité des chirurgies oncologiques cérébrales [69]. Plusieurs études ont démontré la pertinence de cet outil, qui permet de minimiser la durée de la convalescence et l'impact de l'intervention sur les

tissus environnant [70]. L'objectif du chirurgien est de toucher le moins possibles aux tissus à proximité de la tumeur. Une chirurgie minimalement invasive permet de réduire les dommages collatéraux engendrés par l'opération. Étant guidé par un système de navigation, le praticien passe moins de temps à chercher la tumeur et plus de tissus se trouve épargné. S. Endo et al (2004), ont comparé en rétrospective le pronostic de survie pour une cohorte de patients opérés à l'aide d'un système de neuronavigation versus une cohorte opérée à l'aide d'une méthode conventionnelle [71]. Ainsi, ils ont démontré qu'il est significativement amélioré par l'utilisation de la neuronavigation. Ce pronostic est généralement associé au degré de résection de la tumeur, mesuré en imagerie post-opératoire.

Il existe plusieurs implémentations de la neuronavigation et chacune possède ses avantages et inconvénients. Tout d'abord, dans le cas de modèles commerciaux, le Zeiss MKM © ou le Medtronic Stealth Station ©, une caméra infrarouge binoculaire enregistre la position de marqueurs spécifiques dans l'espace. Ces marqueurs sont les seuls objets visibles à la caméra. Il s'agit soit de réflecteurs spécifiques aux IR ou de sources (LED) IR. Cette modalité permet d'acquérir les coordonnées de la boîte crânienne du patient, par l'entremise des marqueurs collés au crâne, et des outils du chirurgien, marqueurs collés aux outils, dans le référentiel de la salle d'opération. Une fois ces coordonnées compilées, elles sont recalées sur les images préopératoires. Ce recalage est très simple à effectuer, car il ne concerne que la position de ces marqueurs extrinsèques, visibles par les deux modalités [72]. Cette modalité est donc complémentaire à l'IRM ou au CT, qui fournissent les données préopératoires. La calibration du système fait en sorte que la tête du patient doit être absolument immobile durant toute la durée de l'opération [73]. Medtronic commercialise aussi l'AxiEM, un système basé sur un repérage électromagnétique des marqueurs. Il ne nécessite aucune fixation de la tête du patient, et est tout à fait désigné pour des opérations pédiatriques [74]. Dans un cas comme dans l'autre, la neuronavigation est articulée autour de marqueurs extrinsèques. Ceux-ci constituent une source d'erreurs importantes. Hernes et al (2002) ont retracé la composante de biais associée à chaque niveau. La façon dont ils sont installés sur le crâne, collés à la peau, fait en sorte qu'ils bougent lorsque la peau est étirée. Ceci introduit une erreur de positionnement qui peut être aussi importante que 2 mm [73].

Un des défis posés par la neuronavigation basée sur des marqueurs extrinsèques consiste à corriger les biais introduits par le mouvement du cerveau. Que ce soit en installant le patient sur la table d'opération, ou pendant l'insertion d'outils, le cerveau, corps mou, se déforme constamment. Il existe plusieurs modalités d'imagerie intraopératoire qui permettent d'effectuer une correction. L'échographie permet de récolter assez d'informations pour pouvoir caractériser le mouvement du cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne [73]- [10]- [75]. La sonde US est repérée dans l'espace à l'aide de la caméra binoculaire. Le recalage étant effectué sur la base des marqueurs extrinsèques, les images IRM et US se trouvent dans le même référentiel. La comparaison est alors directe. Une craniotomie doit être effectuée sur le patient pour mettre en contact la sonde avec le crâne. Cette étape peut être évitée en utilisant une autre modalité de correction, l'IRM ou le CT. Il existe des appareils d'IRM intraopératoires, le chirurgien opérant à l'intérieur de l'aimant [76]. Bien que ce type d'équipement requière d'avantages de moyens financiers, il demeure d'une plus grande précision [77]. Cette précision peut être évaluée de plusieurs façons. D'un point de vue purement clinique, elle est définie comme la capacité à détecter et à guider le praticien vers la tumeur. Elle est donc évaluée par une imagerie postopératoire, habituellement IRM, en mesurant la taille de la tumeur résiduelle. Elle se chiffre donc en pourcentage de tumeur extraite. Techniquement, cette précision est évaluée sur des fantômes dont les dimensions sont bien connues [73]. La précision est alors estimée entre 1.2 et 3 mm, dépendamment du dispositif [76]-[10].

Les dispositifs de neuronavigation basés sur des marqueurs extrinsèques offrent bien des avantages quant à leur application. Toutefois, la précision proposée par ces systèmes est insuffisante pour sonder adéquatement les structures cérébrales du rat. C'est la raison pour laquelle le système proposé dans le cadre de ce mémoire utilise un recalage intrinsèque par comparaison de surface assistée par des marqueurs extrinsèques. Aucune étude n'a été publiée sur la conception d'un appareil de neuronavigation pour le rat.

CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE

L'objectif principal de ce projet de maîtrise est de concevoir un outil de neuronavigation pour le rat. Ce dernier doit permettre un positionnement exact d'une électrode, au plus 500 μ m d'erreur. Deux approches ont été explorées pour établir la fusion multimodale, à la base de la neuronavigation. La première utilise seulement la photoacoustique et s'articule autour d'un transducteur multiéléments maison. La tâche principale, relativement à cette partie du projet a été de réaliser et de caractériser ledit transducteur. La seconde approche est une fusion de l'échographie et de la photoacoustique. Dans ce cas, le capteur utilisé est un transducteur monoélément commercial. Les modalités choisies pour réaliser le dispositif de neuronavigation génèrent des images tridimensionnelles, qui sont ensuite recalées sur une image IRM moyennée.

D'abord, un transducteur maison a été conçu et fabriqué pour générer des images adaptées au problème de recalage. Il s'agit d'un transducteur cylindrique conçu pour former des images de tranches axiales du cerveau. Aussi, la géométrie cylindrique facilite l'illumination puisque l'axe de pénétration de la lumière et le plan de détection des ondes sont perpendiculaires, voir figure 2-2.

Ensuite, un second système, utilisant un transducteur commercial monté sur un moteur oscillant, est décrit en deuxième partie. C'est à partir des images générés par ce système que le recalage a pu être effectué. Le contraste étant différent entre l'image US et IRM, il n'est pas possible de les comparer point à point. Les structures équivalentes, mises en évidence par chacune des modalités, doivent être identifiées, et segmentées du reste de l'image. Dans le cadre de ce mémoire, plusieurs marqueurs intrinsèques ont été testés. Les coordonnées de la partie pariétale et occipitale de la boîte crânienne ont générés moins d'erreur lors du recalage et ont été retenues pour établir la neuronavigation.

La validation du dispositif est axée sur une approche de comparaison *ex vivo*. Elle consiste en une injection guidée d'encre de Chine, bien visible dans les coupes histologiques. Une fois l'expérience de neuronavigation effectuée, le cerveau de l'animal sacrifié est extrait pour ensuite être coupé en tranche de 15 μ m d'épaisseur. Les coupes permettent de cartographier la trajectoire réelle de l'injection à l'intérieur du cerveau. Cette trajectoire est comparée avec celle calculée par le système durant la procédure d'injection. Cette expérience a pour but d'estimer la précision atteinte par le système et de prouver son potentiel d'utilisation.

2.1 Développement du transducteur cylindrique maison

En tomographie photoacoustique, deux éléments principaux dictent la reconstruction de l'image : la configuration de l'illumination et la géométrie du transducteur. Il est possible de jouer sur ces deux paramètres afin d'obtenir un dispositif optimal. L'illumination peut être ajustée par un grand nombre de paramètres, comme la longueur d'onde, l'angle de pénétration ou la distribution spatiale de l'intensité du faisceau et son étendu. En ce qui concerne le transducteur ultrason, il est caractérisé par une fréquence centrale et un champ acoustique propres. Le défi de la PA est d'agencer le patron d'illumination au transducteur afin d'optimiser le signal généré.

Un transducteur cylindrique a été fabriqué pour générer des images qui puissent être comparées à des tranches provenant d'une image IRM. L'élément piezoélectrique du transducteur est fait de PVDF (precision Acoustics,UK), un polymère spécialement traité. Ce polymère se présente sous la forme de feuilles minces et flexibles, de 9 à 100 μ m d'épaisseur. Plus l'épaisseur de la feuille de PVDF est petite, plus la fréquence de résonnance du polymère est élevée. Une feuille de 56 μ m a été utilisée, pour une fréquence centrale visée entre 5 et 10MHz. Le support sur lequel le PVDF est fixé, ainsi que la façon avec laquelle il est fixé, déterminent les propriétés acoustiques du transducteur. L'impédance acoustique du support doit être proche de l'impédance acoustique du PVDF pour éviter que l'onde ultrasonore ne soit réfléchiée plusieurs fois dans le piézoélectrique. Dans le cadre de ce projet, le PVC, $Z_{pvc}=3,27$, est le matériau qui constitue le support du transducteur. La feuille de PVDF est collée sur le support de PVC avec une époxy, Epotek-301 (Epotek,MA) dont l'impédance acoustique est proche de celle du PVC et du PVDF, $Z_{301} = 2.85$ [1]. Ainsi, en éliminant les interfaces à fortes impédances, le signal a moins tendance à subir des réflexions parasites.

La géométrie du support définit le champ acoustique du transducteur. Dans le cadre de ce projet, les parois intérieures du PVC, moulé en cylindre, servent de support au PVDF. Le champ acoustique du transducteur ainsi construit possède plusieurs caractéristiques intéressantes. D'abord, la symétrie cylindrique fait en sorte qu'il est possible de considérer le transducteur comme étant un point virtuel situé au centre du cylindre. La reconstruction de l'image n'est alors affectée par aucun effet d'ouverture numérique, celle-ci étant égale à 1. La dimension du point virtuel dépend du degré de symétrie du transducteur, et donc de l'homogénéité de sa surface.

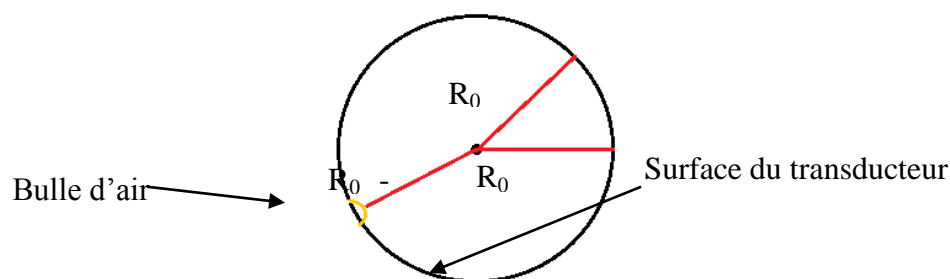


Figure 2-1: Schéma d'une imperfection dans le collage du PVDF

Sur la figure 2-1, la relation $R_r = R_0 - R_1$ est illustrée. R_r est la distance radiale entre le centre du transducteur O et une source de photoacoustique S. Si des bulles d'air se forment entre le PVDF et son support, par exemple, la surface en serait affectée et il y aurait un biais ε dans les signaux recueillis.

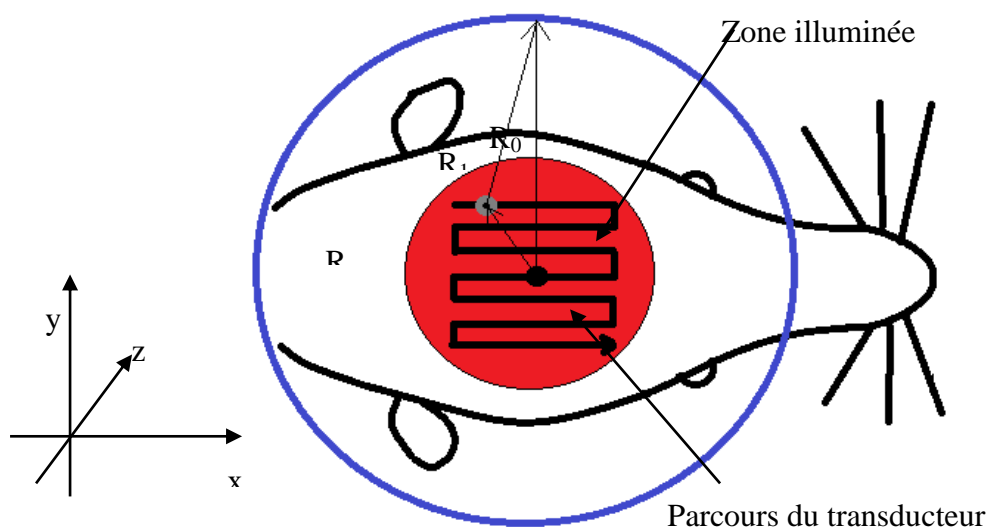


Figure 2-2 : Schéma du transducteur superposé à une tête de rat. L'axe z sort du plan. Le point noir au centre de l'image représente le transducteur virtuel O alors que le point gris une source photoacoustique S. Le vecteur R_1 représente le parcours de l'onde ultrasonore jusqu'aux parois du transducteur et dépend de la position de l'absorbant et de la position du transducteur. En balayant le transducteur R_1 varie, tandis que R_0 , le rayon, est constant. La lumière pénètre le cerveau selon l'axe z. La zone illuminée correspond au cercle rouge.

Le transducteur cylindrique peut être assimilé à un transducteur point virtuel doté d'une ouverture numérique de 1. Il peut percevoir du signal provenant de partout autour de lui. Ainsi, le signal recueilli correspondant à R_r , n'apporte aucune information angulaire. Un balayage, comme présenté à la figure 2-2, est requis pour lever l'indétermination quant à la position angulaire. C'est par une addition cohérente des signaux provenant de chaque position du transducteur, voir figure 2-4, qu'il est possible de retrouver la distribution des sources de PA.

Le transducteur est sensible seulement aux les ondes provenant d'une tranche se trouvant dans le plan du transducteur. L'image reconstruite se trouve donc dans le plan du scan. L'épaisseur de cette tranche dépend des dimensions du transducteur dans la direction z ainsi que de la fréquence d'opération. Pour affiner cette tranche, il est possible d'utiliser une plus haute fréquence ou un transducteur plus petit. Pour reconstruire la troisième dimension, z , plusieurs tranches doivent être produites. Dans cette optique, le transducteur fabriqué est constitué de 8 éléments acoustiquement indépendants. Les éléments cylindriques sont superposés dans la direction z , voir figure 2-2.

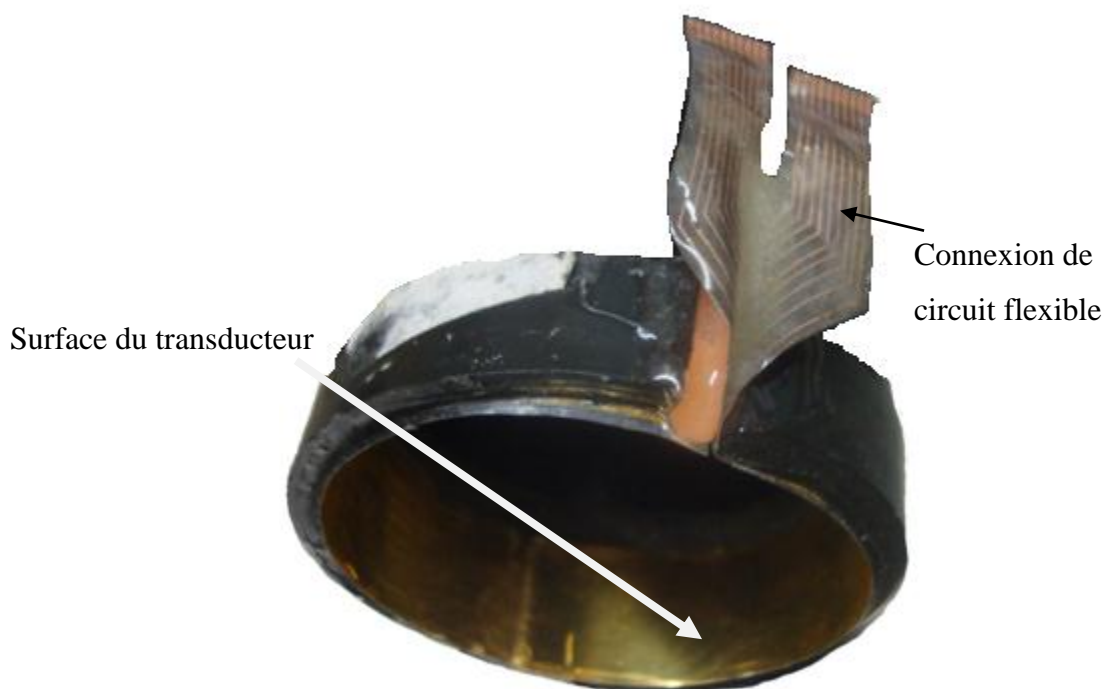


Figure 2-3 : Photographie du transducteur cylindrique de huit éléments. L'électrode en or évaporé est présentée comme la surface du transducteur. Un circuit imprimé flexible (FPC) à base de feuille de cuivre (CCP, Rogers Corp, CT) constitue le relais électrique vers le circuit de préamplification.

Deux électrodes doivent être fixées de part et d'autre du transducteur. Sur la figure 2-3, seule l'électrode de mise à la terre est visible. Dans le cas de cette électrode, l'or évaporé est la solution la plus efficace pour optimiser les propriétés acousto-mécaniques tout en assurant un contact électrique homogène sur toute la surface du transducteur. Une épaisseur de 200nm d'or est déposée par évaporation e-beam. Cette méthode de déposition sous vide permet de garder le substrat à température pièce pendant toute la durée du processus. La phase piézoélectrique du PVDF est particulièrement sensible à la chaleur. Aussi, à une telle épaisseur d'or, le changement d'impédance acoustique du PVDF est négligeable. L'or, matériau à haut degré de biocompatibilité, est un métal stable, même dans le cas d'une exposition prolongée à l'eau. Les huit électrodes de signal sont faites du FPC, montré en figure 2-3, collé au support. Ainsi le transducteur se présente comme une superposition de PVC -FPC- PVDF -dépôt d'or.

2.1.1 Système optique

Un laser Nd:Yag (*Quanta Ray INDI series*, Spectra Physics, NJ) dont la fréquence est triplée à 354nm, est guidé à travers un cristal bi-réfringent de Beta-Barium Borate (BBO) dans un système ajustable «Optical Parametric Oscillator» (OPO) (*BasiScan*, GWU-Lasertechnik, Allemagne). Deux faisceaux différents sont alors créés, le signal et l'«Idler», à de plus faibles fréquences. Les longueurs d'onde des faisceaux sortant du cristal dépendent du parcours lumineux à l'intérieur du cristal, mais sont toujours liées à la longueur d'onde d'émission [78]:

$$\frac{1}{\lambda_p} = \frac{1}{\lambda_s} + \frac{1}{\lambda_i} \quad (34)$$

où λ_e est la longueur d'onde d'entrée, λ_s de signal et λ_i de l'«Idler». L'ajustement de la longueur d'onde en continuum est réalisé en changeant l'angle d'entrée du faisceau dans le cristal.

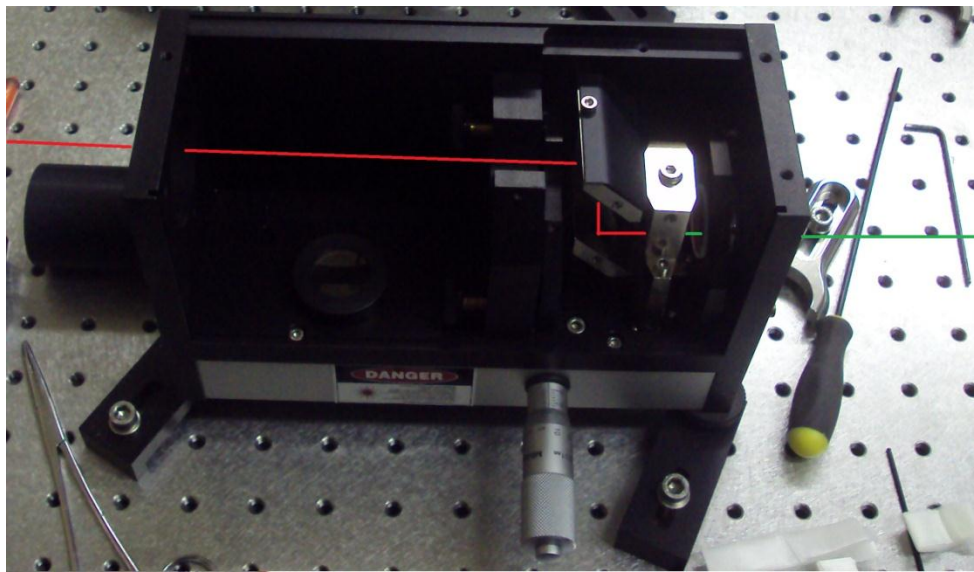


Figure 2-4 : Photographie de l'OPO, avec le capot ouvert. La ligne rouge et verte représente le parcours du faisceau

À la sortie de l'OPO, le faisceau est concentré dans une fibre optique multimode de 1mm de diamètre de cœur (Thorlabs, NJ). Une fibre multimode est utilisée car le faisceau sortant de l'OPO est composé de plusieurs modes complexes. Ceci permet de maximiser la puissance transmise au travers de la fibre. Le faisceau est concentré à l'aide d'une lentille asphérique recouverte d'une couche anti-reflet efficace dans le proche infrarouge, de 700 à 1064 nm (Thorlabs, NJ).

À la sortie de la fibre, un système optique associé au transducteur rend le faisceau parallèle. Un diffuseur (Thorlabs, NJ) est aussi utilisé pour uniformiser la distribution de l'intensité lumineuse sur sa section voir figure 2-7. Pour que la tranche reconstruite reflète les changements d'absorption seulement, la fluence du laser doit être distribuée également sur le plan X-Y, et ce, à travers tout le cerveau. Une fois le faisceau à l'intérieur du tissu, l'approximation d'uniformité du faisceau est considérée toujours valable.

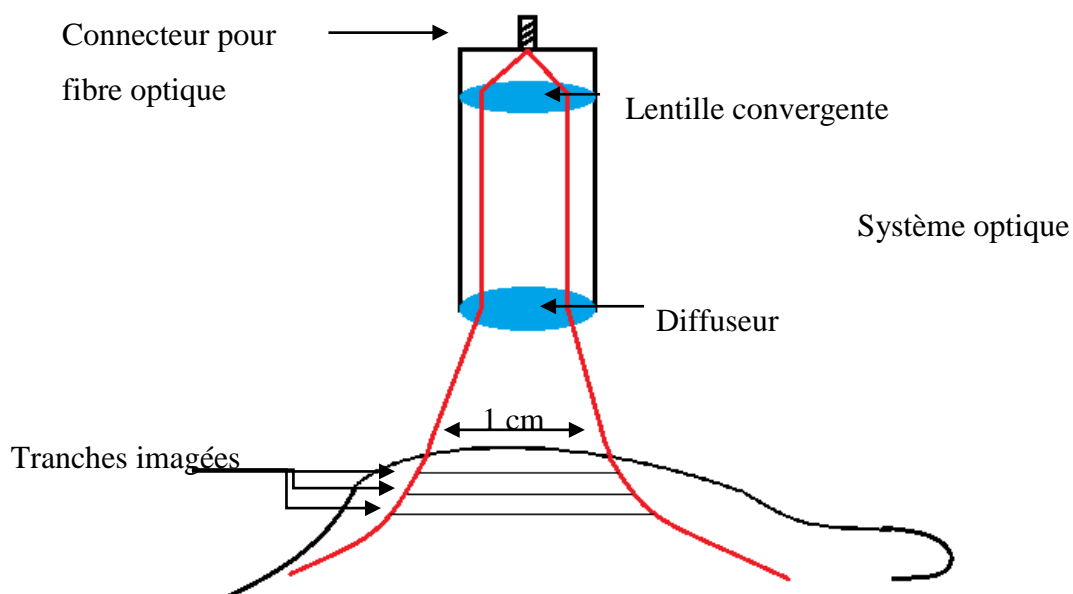


Figure 2-5 : Schéma de l'évolution de la forme du faisceau en fonction de la position dans le système.

Ce système optique permet de délivrer un faisceau puissant dont la longueur d'onde est variable. Malgré les pertes engendrées par l'OPO lors de l'ajustement de la longueur d'onde, le faisceau pénètre dans l'échantillon à 10mJ par pulse. Considérant que l'aire d'entrée du laser au crâne est d'environ 1 cm^2 et que le laser fonctionne à 20Hz, le système se trouve à la limite d'irradiation maximum, 200 mW/cm^2 , décrite par la norme de l'American National Standards Institute (ANSI).

Le balayage du transducteur point virtuel à travers l'échantillon s'effectue selon le plan formé par les axes des deux moteurs. Or, si le plan du transducteur n'est pas parallèle au le plan de scan, l'image obtenue apparaîtra déformée. La zone à laquelle est sensible le transducteur ne doit pas varier selon la position de ce dernier, sinon il y a perte d'information au travers du scan. En effet, lorsqu'il y a un angle entre le plan du transducteur et le plan de scan, le volume de l'échantillon auquel le transducteur est sensible varie selon la position des moteurs. Ceci engendre une perte de

cohérence dans la reconstruction, ce qui peut mener à un biais de l'image et à de la perte de signal. Un système d'alignement en cage (Thorlabs, NJ) a été utilisé pour s'assurer de l'orientation du transducteur.

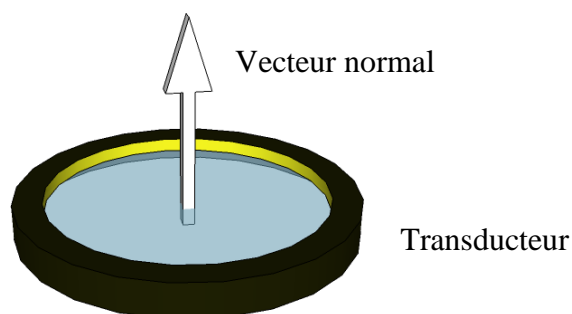


Figure 2-6 : Schéma du plan du transducteur avec le vecteur normal à son plan. La surface bleue représente le champ acoustique du transducteur.

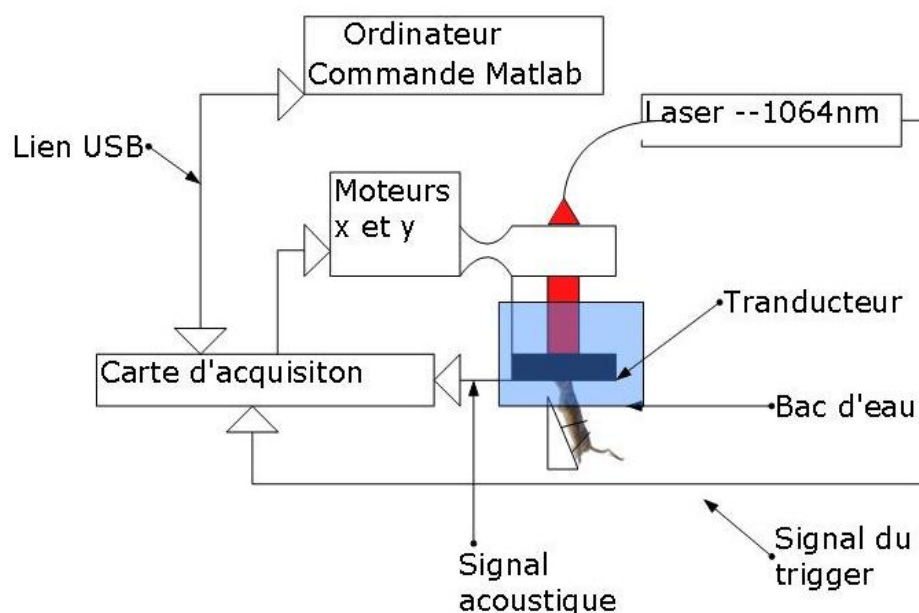


Figure 2-7 : Schéma bloc du système complet.

2.1.2 Résultats préliminaires des transducteurs maison

La figure 2-8 présente le signal photoacoustique généré par un tube de Tygon© (McMaster-Carr,GA), matériau polymère transparent et dont l'impédance acoustique est proche de celle de

l'eau, et donc des tissus biologiques. Le tube de Tygon© est rempli d'encre de Chine, diluée à 5%, qui absorbe l'énergie optique et émet une onde photoacoustique. Ce tube est enfoui dans une gélatine dont la concentration en encre est de 0.5%. L'objet à imager est 10x plus absorbant que son environnement.

Pour simuler les phénomènes de diffusion qui ont lieu dans le cerveau animal, du dioxyde de titane est ajouté à la gélatine. Ce type de fantôme est très utilisé pour évaluer le fonctionnement d'un dispositif d'imagerie photoacoustique. Il imite les propriétés d'absorption et de diffusion des tissus. Aussi, en changeant la concentration locale de l'encre à l'intérieur du tube, il est possible de quantifier le niveau de signal sur bruit en fonction de la concentration locale d'absorbant. Le tube est imagé lorsque perpendiculaire au plan du transducteur, simulant une source ponctuelle.

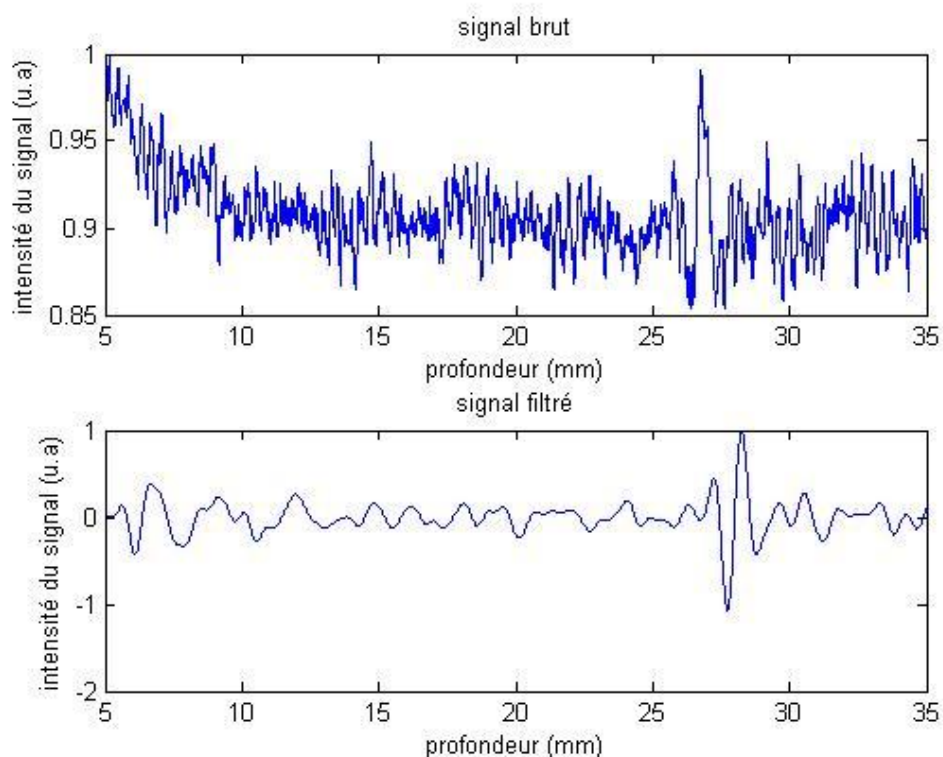


Figure 2-8 : Image du signal récolté du transducteur. Le signal est filtré de 0.5-2MHz. La PA provient d'un tube transparent rempli d'encre à 5%.

Ce type de signal est donc recueilli à travers le balayage. Une étape de rétroprojection filtrée sert finalement à retrouver la distribution de l'absorption sur une tranche. Les figures 2-9 et 2-11 présentent des reconstructions d'images de différents fantômes, provenant du même transducteur.

Il s'agit de comparer les reconstructions issues d'inclusions différentes. D'abord, la figure 2-9 présente un cheveu contenu dans le champ acoustique du transducteur.

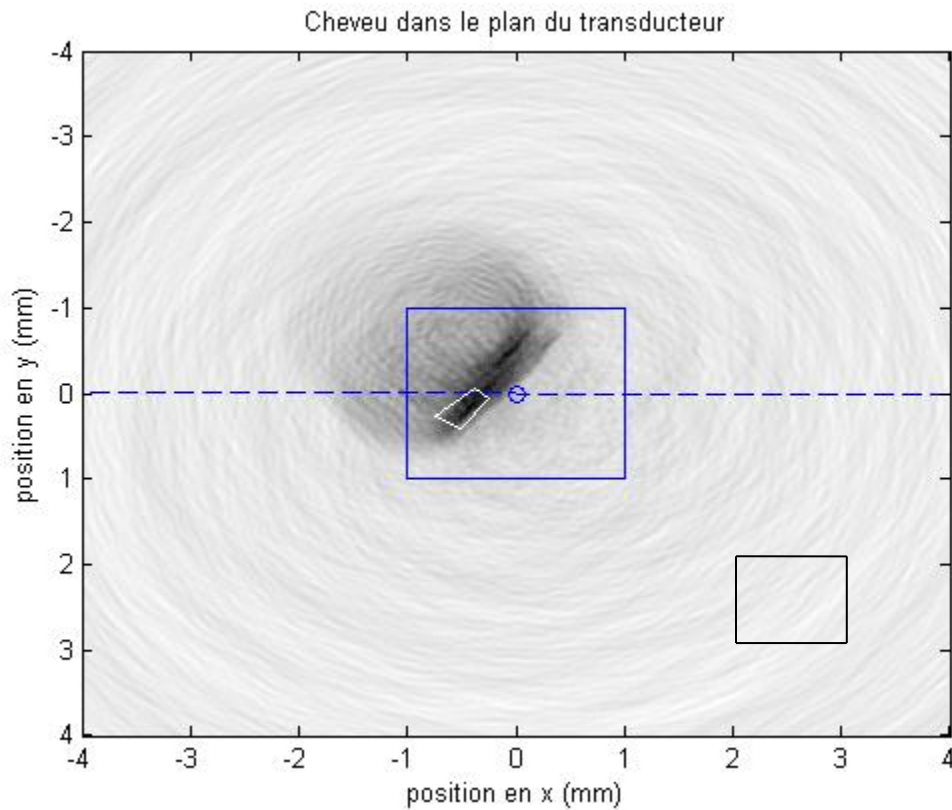


Figure 2-9 : Reconstruction d'un signal provenant d'un transducteur cylindrique. L'inclusion est un cheveu humain, environ 100 μ m de diamètre. Celui-ci se trouve dans le plan de balayage.

Le ratio de signal sur bruit (RSB) peut être défini de plusieurs façons. Dans le cadre de ce mémoire, il est toujours évalué par le rapport d'intensité moyenne entre une région d'intérêt (ROI) et le fond de l'image :

$$RSB = \frac{\{I_{ROI}\}}{\{I_{fond}\}} \quad (35)$$

où I_{ROI} et I_{fond} sont respectivement l'intensité des pixels de la ROI et du fond. Dans le cas de l'image présenté à la figure 2-9, selon la ROI choisie et délimitée par le carré blanc, le $RSB = 2,5$. Dans ce calcul, les pixels contenus dans le quadrilatère noir sont considérés comme faisant partie du fond.

Lorsqu'il n'y a aucune ROI dans l'image, le ratio signal sur bruit est considéré nul. Il s'agit alors d'une image qui ne contient aucune information utile.

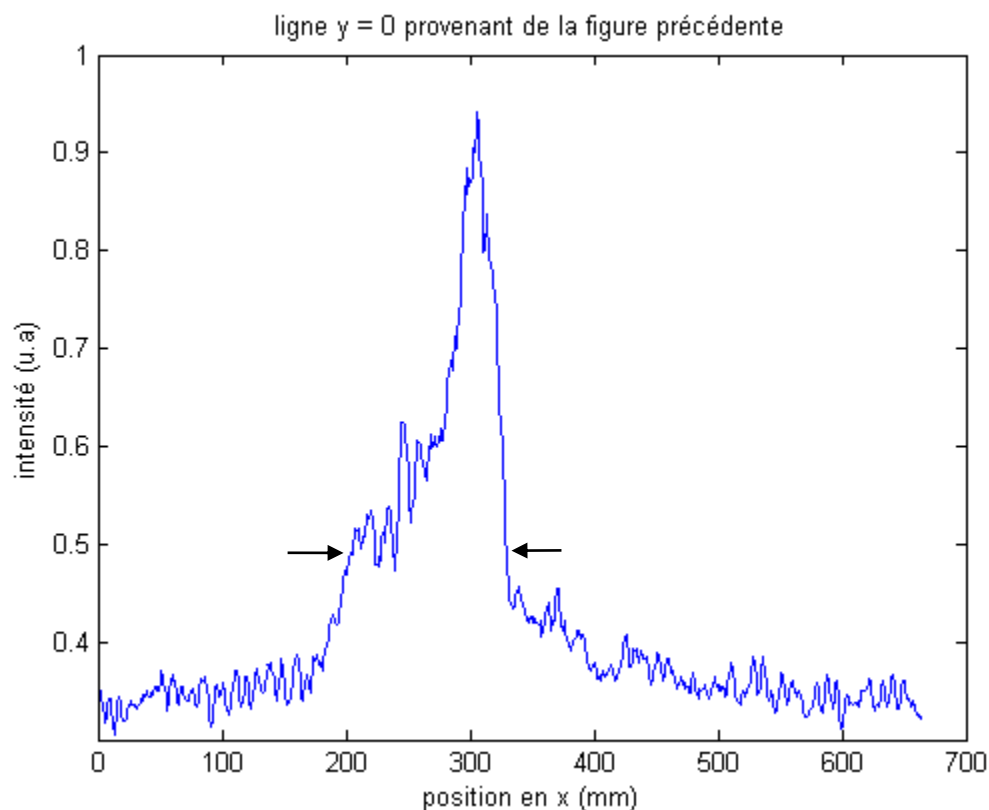


Figure 2-10 : Profil de l'inclusion visible dans la figure 2-9 selon la ligne blanche pointillée. Les flèches pointent la largeur à mi-hauteur de la courbe.

La courbe présentée à la figure 2-10 est marquée de deux flèches. Celles-ci indiquent la largeur de la courbe à mi-hauteur (FWHM). Cette mesure peut être très utile pour estimer la précision d'une image. Elle correspond à l'étalement du signal qui représente la structure imagée, un cheveu dans ce cas-ci. La forme de l'image produite par la rétroprojection fait en sorte que la FWHM s'élargit brusquement, ce qui diminue la précision du dispositif. Cet effet d'élargissement est visible sur tous les profils de rétroprojection.

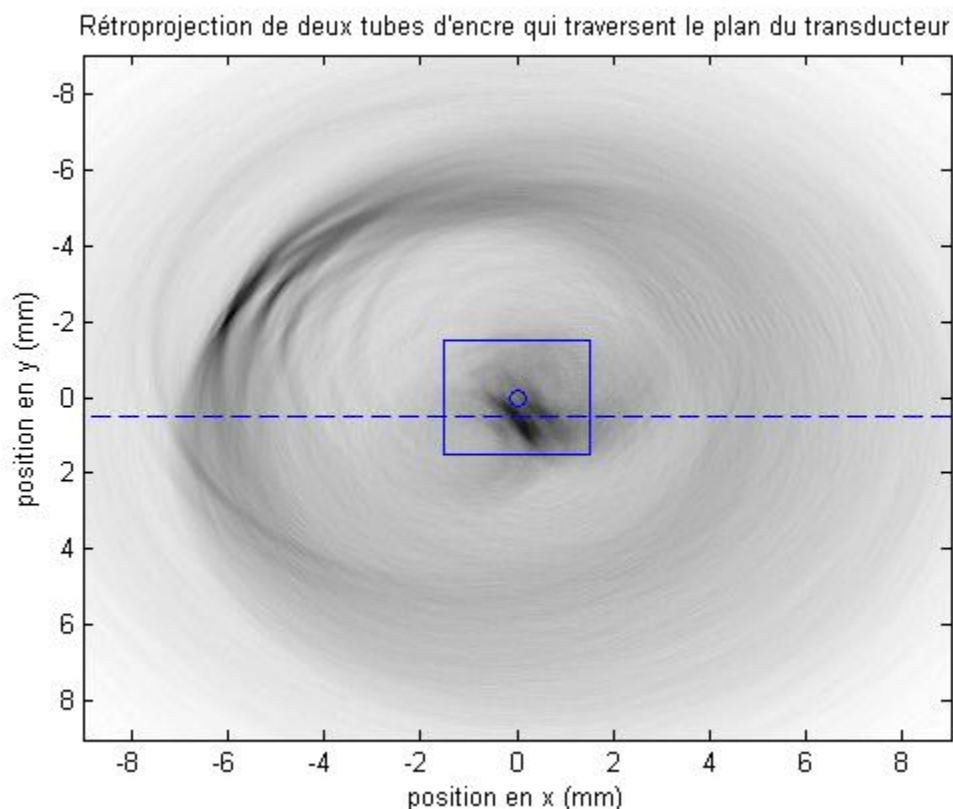


Figure 2-11 : Reconstruction d'un signal provenant d'un transducteur cylindrique. Le fantôme est composé de deux tubes de Tygon© qui traversent le plan de balayage.

La figure 2-11 illustre l'importance de la dimension du scan sur le champ de vue du transducteur. Le carré blanc représente les frontières de la zone balayée lors de l'acquisition. Deux inclusions de même taille sont imagées, mais celle qui se trouve loin du périmètre balayée apparaît plus étendue. Il s'agit d'un phénomène de bord propre à l'algorithme de rétroprojection. Sur la figure 2-12, Sur la figure 2-10 est présentée une ligne horizontale provenant de la reconstruction correspondant à la ligne 0. La largeur à mi-hauteur de la courbe est de $493\mu\text{m}$. Sachant que le diamètre intérieur du tube est de $500\mu\text{m}$, la rétroprojection induit une d'erreur de 1.5%.

Le champ de vue ne dépend à priori que de la taille du balayage. Toutefois, à cause des imperfections du transducteur, inhérente à son mode de construction, celui-ci peut être réduit.

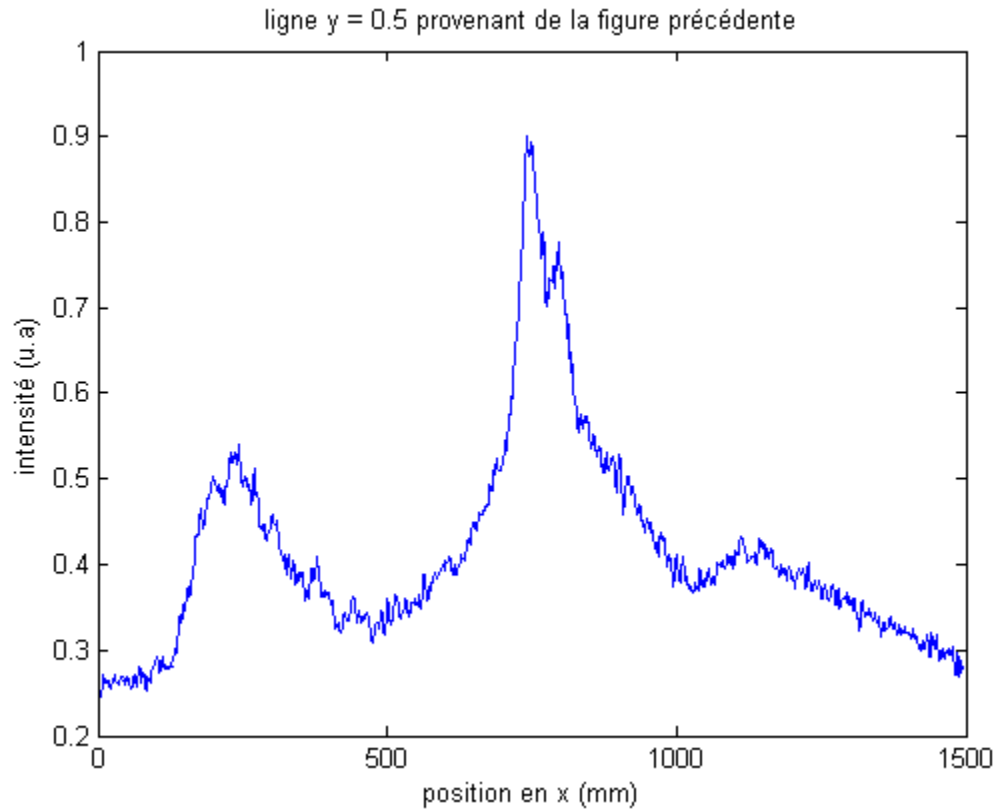


Figure 2-12 : Profil de l'inclusion visible dans la figure 2-11 selon la ligne blanche pointillée

Aucune image n'a été produite *in vivo*, le système ayant été incapable de détecter de signal provenant d'un tissu vivant. Les propriétés électriques du transducteur sont telles qu'une partie du signal est perdue dans le transfert vers la carte d'acquisition. Cette perte de signal est causée par plusieurs facteurs. Un circuit de préamplification a donc été conçu pour optimiser la réception de l'onde électrique produite par le transducteur.

2.1.3 Circuit de préamplification

L'objectif de l'implantation d'un circuit de préamplification physiquement proche du transducteur est de renforcer le signal qui en sort. D'abord, le transducteur étant monté comme un condensateur, il génère une capacitance parasite C_p . Une résistance R_e et une inductance L_e placées en parallèle en entrée du circuit de préamplification servent à supprimer la réactance de C_p . La valeur L_e de l'inductance est calculée pour annuler la composante fréquentielle de la capacitance x_c , alors que R_e est de 50Ω et sert principalement à ajuster l'impédance d'entrée de l'amplificateur. La valeur de l'impédance doit être calculée tel que :

$$x_L = x_c \quad (36)$$

$$L = \frac{1}{4\pi^2 C f^2} \quad (37)$$

Où C est la capacitance totale et f la fréquence centrale du signal reçu. La capacitance C calculée à partir des dimensions du transducteur, ne tient pas compte de la capacitance parasite provenant du circuit de connexion entre le transducteur et le PCB de préamplification. À la sortie de ce circuit, le signal est transporté dans un câble blindé d'une impédance de 50Ω .

Le circuit compense aussi la différence entre l'impédance de sortie du transducteur Z_t et l'impédance d'entrée Z_c de la carte d'acquisition. L'impédance d'entrée de la carte d'acquisition utilisée est fixée à 50Ω , alors que Z_t est propre à chaque transducteur et dépend de sa fabrication. Pour mesurer Z_t , un analyseur de réseau (Agilent 4395A, CA) est branché à la sortie du transducteur, pendant que celui-ci est placé dans ses conditions d'utilisation. À la sortie du circuit flexible, donc à 3 cm du transducteur, l'impédance mesurée à 5 MHz est de 24Ω . Dans ce cas-ci, les impédances étant proches, il y a de peu de réflexion, mais tout de même de la perte de signal. Pour compenser, un gain de 10 est implémenté sur l'ampli-op (AD829, Analog, MA), utilisé en rétroaction par voltage dans une configuration de circuit non-inverseur.

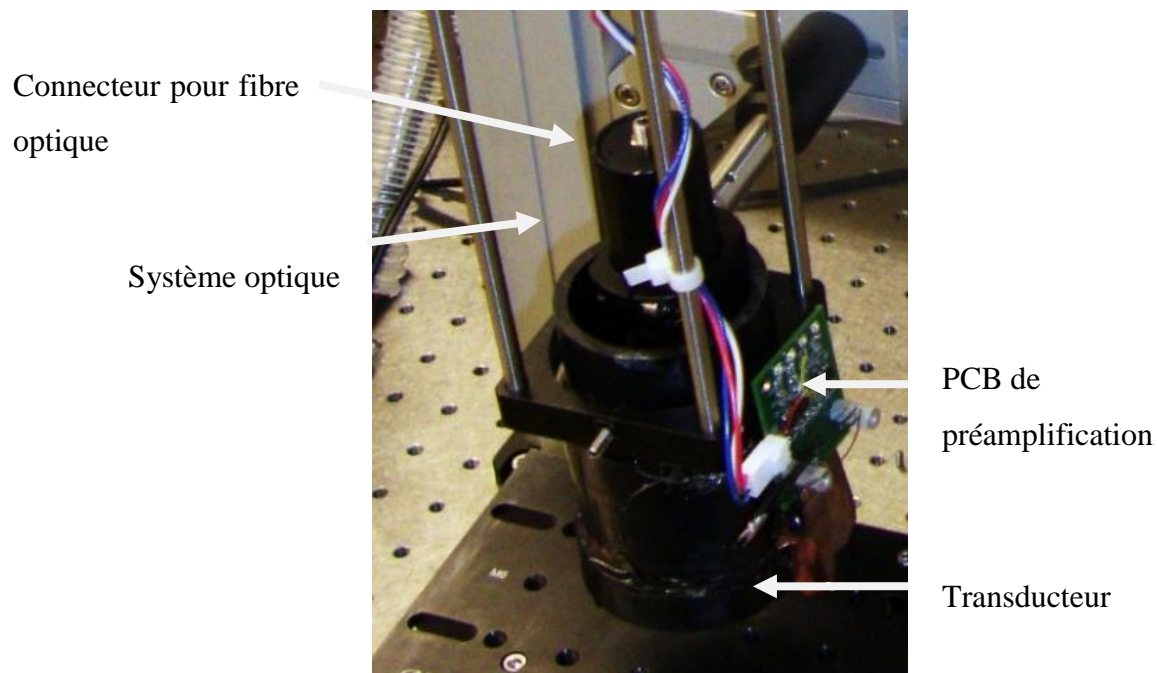


Figure 2-13 : Photographique du montage en laboratoire du système d'imagerie photoacoustique

La figure 2-14 présente la courbe de gain du transducteur lorsque $G = 10$. Elle a été simulée à travers le logiciel libre LTspice® (Linear Technology, CA).

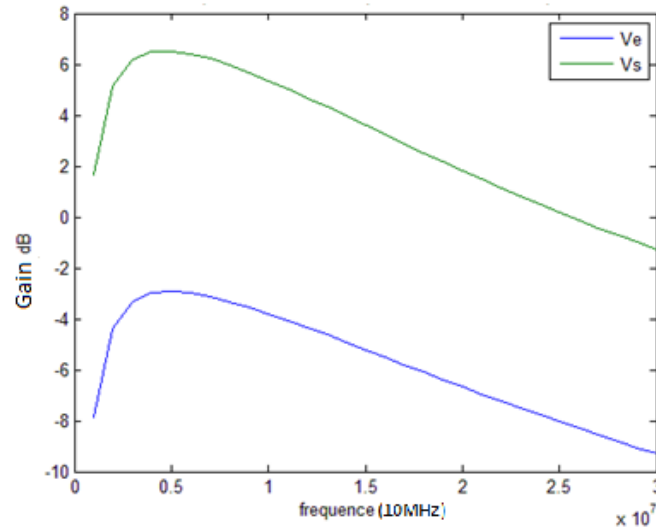


Figure 2-14: Courbe de gain pour $G=10$. Comparaison entre V_e , signal d'entrée au PCB, et V_s , signal à la sortie.

Les propriétés de large bande passante du PVDF piézoélectrique permettent d'observer du signal, même loin de la fréquence de résonance. Ainsi, la fréquence de 5Mhz représente la fréquence la plus couramment enregistrée pour du signal photoacoustique sur fantômes, bien que la fréquence de résonance du transducteur soit autour de 23MHz. C'est pour cette raison que l'amplification sur la carte de préamplification a été maximisée à 5MHz, voir figure 2-12.

2.1.4 Validation de la carte de préamplification

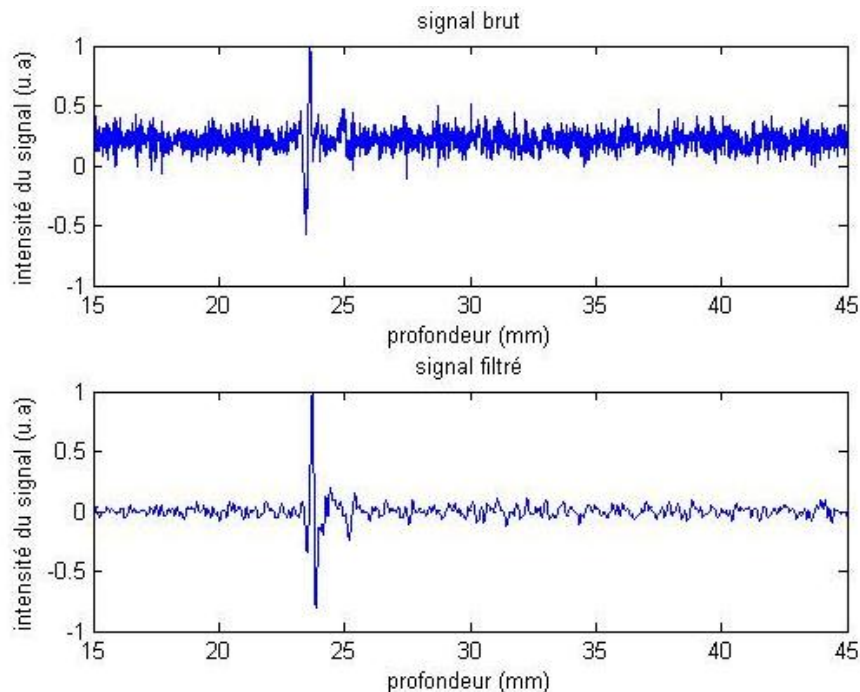


Figure 2-15 : Signal récolté avec circuit de préamplification. Le signal est filtré de 0.7-10MHz. La PA provient d'un tube transparent rempli d'encre diluée à 5%.

Le ratio signal sur bruit est amélioré lorsqu'un étage de préamplification est ajouté. Les figures 2-8 et 2-15 montrent un changement dans la forme du signal brut. Le RSB, après filtre, augmente d'un facteur 3. Ceci démontre la pertinence du circuit de préamplification. Il faut toutefois souligner que le signal enregistré comporte beaucoup moins de basses fréquences lorsqu'il est préamplifié. En effet, le circuit agit comme un filtre passe bande ; la figure 2-14 présente sa réponse fréquentielle.

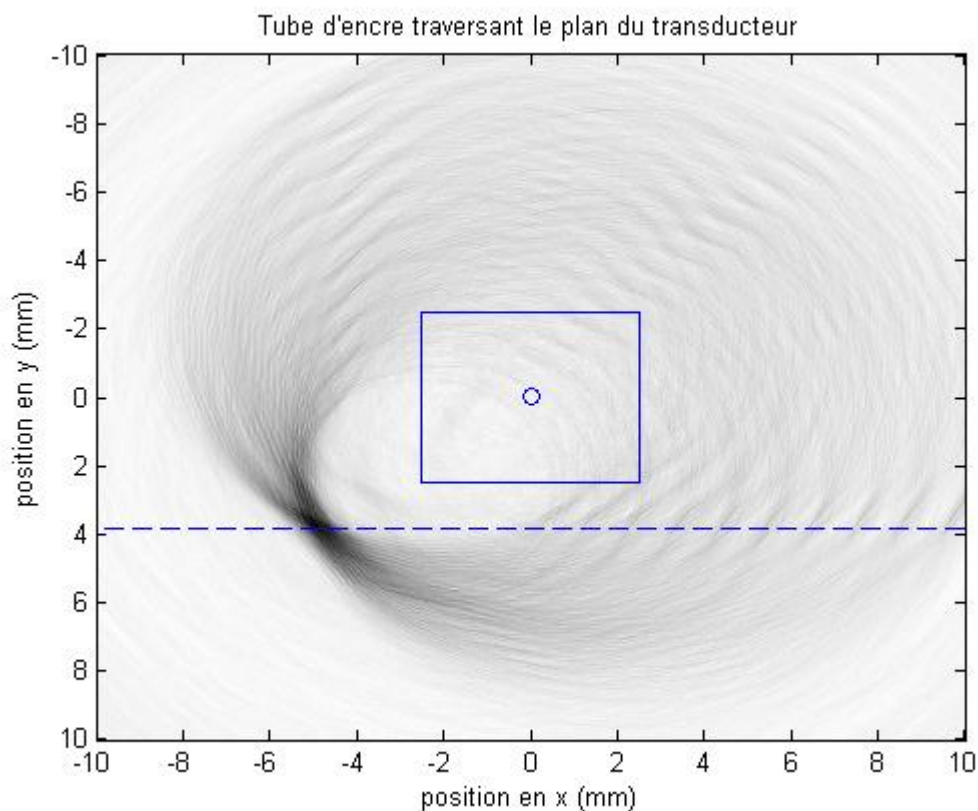


Figure 2-16 : Rétroprojection d'une image d'un fantôme constitué d'un tube de plastique rempli d'encre. Les fantômes ont tous été fabriqués selon la même recette, expliquée précédemment.

La figure 2-16 présente la rétroprojection provenant d'un fantôme de Tygon®. La figure 2-17 présente quant à elle une ligne qui coupe l'inclusion de la figure 2-16 afin d'avoir une idée sur le profil des données. En comparaison avec les images obtenues par le transducteur sans circuit de préamplification, il n'y a pas de gain important en terme de RSB. Ainsi, l'insertion d'un circuit amplifie effectivement le signal observé, mais cela n'a pas une incidence directe sur la rétroprojection. Ceci peut être expliqué par la forme du signal, dont les basses fréquences sont fortement réduites.

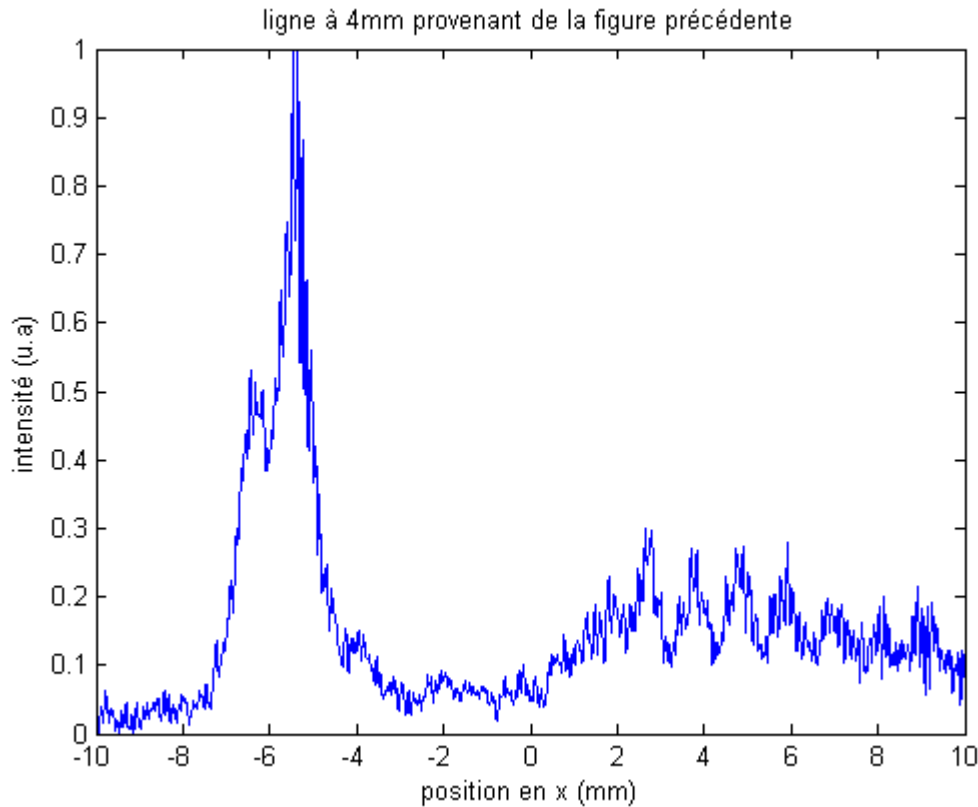


Figure 2-17 : Ligne provenant de l'image de la figure 2-16.

Malgré les améliorations au RSB enregistrées sur fantôme, aucun signal *in vivo* n'a pu être enregistré. Il a donc fallu passer à un autre mode d'imagerie pouvant générer des images de tissus biologiques. Un système d'imagerie a donc été mis en place autour d'un transducteur commercial.

2.2 Transducteur commercial monté sur moteur oscillant

Le second système testé dans le cadre de cette maîtrise est basé sur l'utilisation d'un transducteur commercial. Ce dernier est balayé par un moteur oscillant à 1 Hz (H2W Technologies, CA), axe rapide, pour créer des tranches 2D d'un centimètre de large. Le transducteur est constamment en mouvement. L'écho d'un pulse émis à une position x est donc recueilli à $x + \Delta$.

$$\Delta = t_{e-max} * v_m \quad (38)$$

Où t_e est fenêtre temporelle de la carte d'acquisition, fixée à 20ms, et $v_m = 1 \text{ cm/s}$, la vitesse du moteur, $\Delta = 201 \text{ nm}$.

Deux transducteurs de même technologie ont été comparés. Il s'agit des transducteurs de fréquences centrales à 10MHz et 15MHz et dont les points focaux sont respectivement à 15mm et 19.2mm (Panametrics inc, Angleterre). Le moteur se déplace donc à une vitesse assez basse pour que le déplacement Δ soit négligeable petit par rapport au diamètre de la zone focale du transducteur. Ainsi, le signal d'écho enregistré provient toujours de l'intérieur de cette zone focale. Un moteur linéaire (zaber inc., Vancouver), axe lent, fait varier la position de la tranche et permet de reconstruire des images en trois dimensions. Le pas du moteur module l'épaisseur des tranches acquises sur l'axe rapide. Dépendamment de la résolution latérale souhaitée, ce pas peut être réduit jusqu'à 100 μ m.

Le signal est recueilli sur une carte d'acquisition conçue sur mesure pour cette application. À partir d'un signal de départ envoyé par un microprocesseur embarqué (FPGA), un pulse US est généré et envoyé au transducteur. Ce dernier le transforme en onde acoustique qui se propage dans l'échantillon et est éventuellement réfléchi vers le transducteur. Le signal créé par cette réception est lu par la carte d'acquisition pendant 20 μ s. L'onde a donc le temps de se propager sur environ 3 cm. Ces étapes sont répétées à plusieurs reprises pour faire une moyenne des données et améliorer la qualité de l'image. En parallèle, lorsque le laser produit un pulse laser, un signal est envoyé à la carte. Celle-ci se met en mode lecture, pour recevoir un signal photoacoustique éventuel.

Le temps d'acquisition est un paramètre important dans la conception d'un système d'imagerie dédié à une application de NN. L'image doit être générée dans un laps de temps relativement court pour s'affranchir des artéfacts de mouvement. Dans le cas de l'imagerie ultrasonore, le temps d'acquisition dépend principalement de la vitesse du moteur. Une tranche peut donc être produite à chaque seconde, et un volume en une minute. En ce qui concerne la photoacoustique, le facteur limitant est la fréquence de pulse laser, 20Hz. Étant donné qu'une image doit être composée d'au moins 100 lignes, le système peut générer une tranche toutes les 5 secondes. Toutefois, pour obtenir un bon RSB, une moyenne doit être effectuée sur plusieurs images prises au même endroit. Ceci ralentit encore d'avantage le processus d'acquisition, qui peut prendre jusqu'à 25min. Il n'est donc pas possible, avec ce montage, de concevoir de l'imagerie PAUS en temps réel, ou même en pseudo temps-réel.

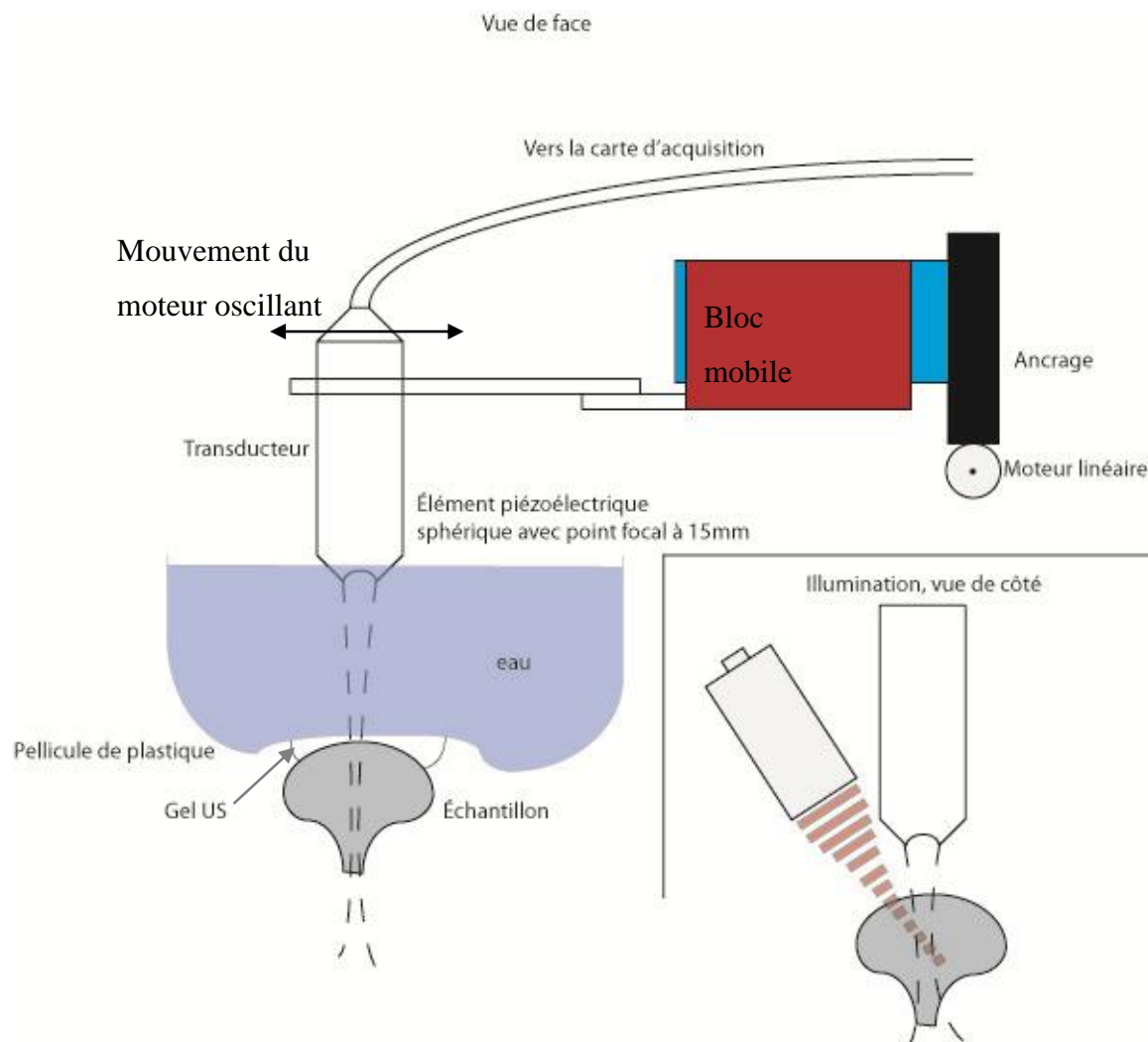


Figure 2-18 : Schéma du montage d'imagerie PAUS. Le moteur linéaire se déplace dans l'axe perpendiculaire à la feuille. Le bloc mobile, en rouge, est constitué d'une bobine de fil dont le courant est contrôlé par un dispositif externe. Le bloc immobile, en bleu, est constitué d'un aimant permanent. L'illumination est vue de côté, elle s'étend, dans la direction perpendiculaire à la feuille, sur toute l'amplitude du mouvement du moteur oscillant.

Une lentille cylindrique est utilisée pour illuminer le tissu. Cette lentille produit un faisceau elliptique qui se projette sur l'échantillon comme une ligne droite. Dans le cadre de la génération de PA, cette ligne est ajustée de façon à la rendre parallèle à l'orientation du balayage du moteur oscillant. Ainsi, peu importe où se trouve le transducteur dans sa course, le tissu qu'il sonde reçoit la même quantité de photons. L'illumination est montée sur le moteur linéaire, elle suit donc le transducteur dans son décalage dans la troisième dimension. Aussi, le point d'entrée du

faisceau laser dans le tissu n'est jamais imagé par le transducteur. En effet, un artéfact de surface important apparaît en PA lorsqu'une interface air-tissu est éclairée.

La reconstruction de l'image est illustrée dans la figure 1-6. Elle est relativement directe. Le signal se présente sous la forme de ligne, comme dans le cas d'un «A-scan». La largeur de la ligne dépend du pas du moteur, 20 μm . Un filtre passe-bande de type Butterworth est appliqué à ces vecteur pour en réduire le niveau de bruit. Ensuite, une transformation d'Hilbert permet de récupérer l'enveloppe du signal, pour éliminer les nombreux pics associés à la résonance. Finalement, il s'agit de placer ces différentes lignes de signal selon la position du transducteur au moment de leur acquisition.

La résolution de l'image reconstruite dépend des dimensions du point focal du transducteur. Dans le cas du transducteur Panametrics de 10MHz, la largeur focale fournie par le fabricant est de 250 μm . Le pas du moteur étant de 20 μm , Il y a un recouvrement entre les différentes positions du transducteur.

Dans le cadre de ce mémoire, la fusion entre la photoacoustique et l'ultrason constitue en soi une approche novatrice d'imagerie du cerveau animal. Elle permet de faire gagner en contraste, par rapport à une image purement acoustique. Les deux modalités étant caractérisées par le même algorithme de reconstruction, les images produites par l'une et l'autre sont dans le même référentiel. Les points constituant les images correspondent donc parfaitement. Le recalage de ces modalités est trivial.

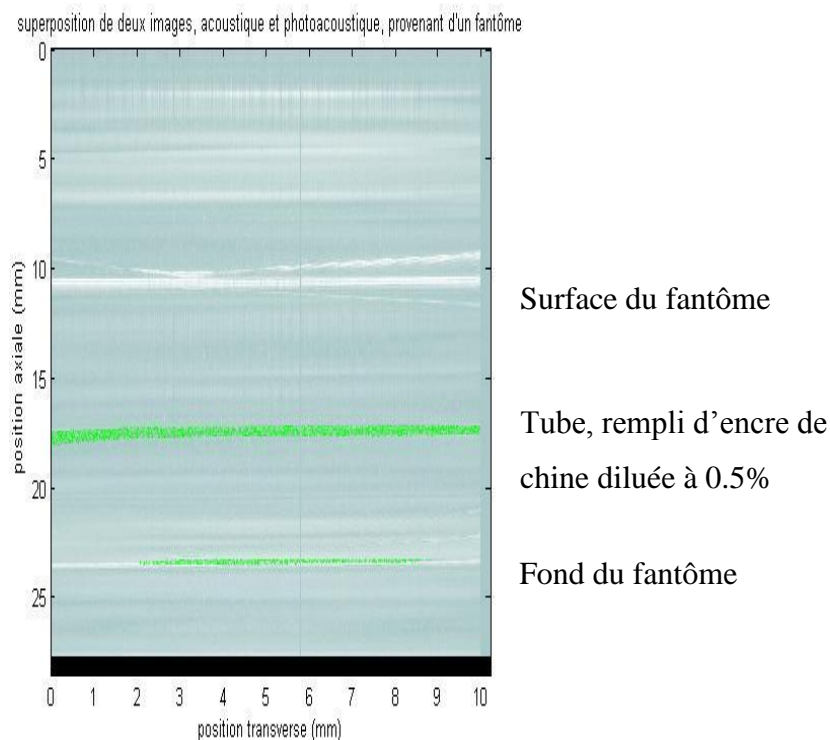


Figure 2-19 : Superposition d'une image photoacoustique, en vert, sur une image ultrason en contraste de bleu. Les structures qui apparaissent en PA sont le tube de silicone transparent, rempli d'encre et le fond du fantôme.

La figure 2-19 est une validation de l'homogénéité de la distribution sur une tranche de la fluence lumineuse, et donc de la pertinence de la lentille cylindrique. La lumière étant distribuée également, le signal provenant de chaque position latérale du transducteur est du même ordre. Les variations sont dues au bruit électronique ainsi qu'aux variations à l'intérieur du fantôme. Aussi, il n'y a pas d'écho de surface en PA.

La figure 2-20 illustre la forme des images US tridimensionnelles et le degré de ressemblance avec l'image IRM. Ces vues ont été générées par le logiciel Osirix, à code source ouvert.

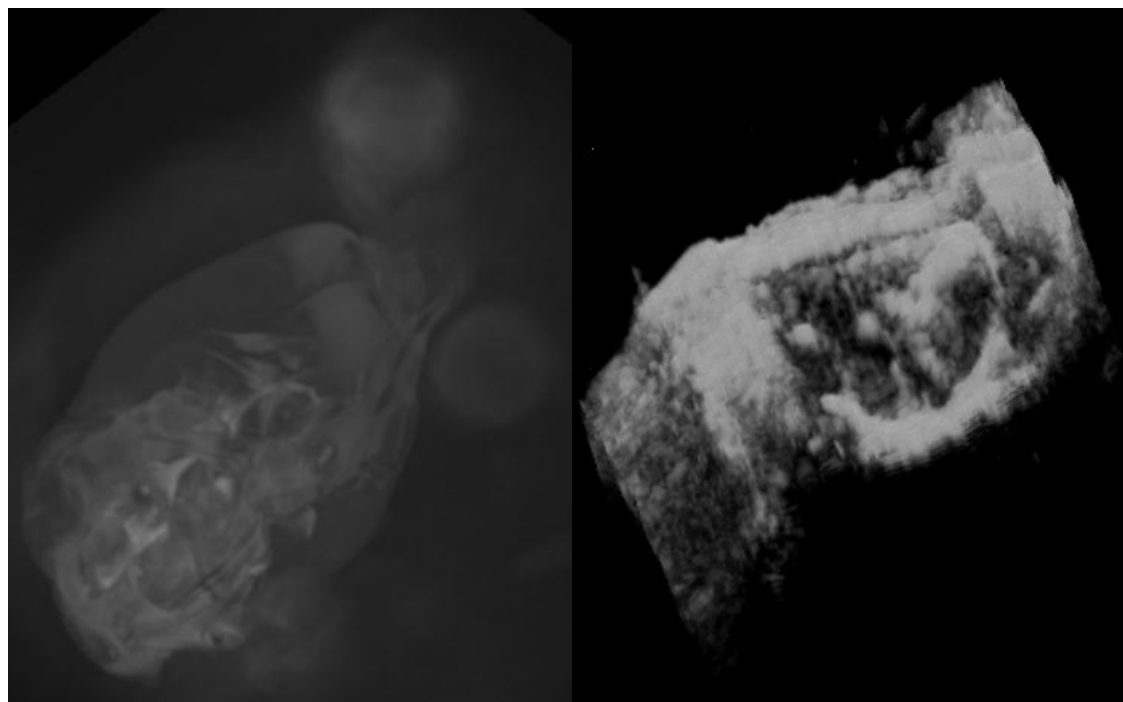


Figure 2-20 : Représentation 3D de la surface du crâne obtenue en US, (à gauche) image IRM en transparence, (à droite) topographie US. L'amincissement de l'os crânien est bien visible au milieu de l'image d'échographie.

2.3 Procédures animales

Les expériences animales dont le but est d'introduire une sonde ou d'effectuer une injection à un endroit précis du cerveau du rat requièrent de percer une ouverture dans la boîte crânienne. Une partie de l'os pariétal du rongeur doit être enlevée pour former une fenêtre par laquelle l'outil peut être inséré. Dans le cadre de la validation du dispositif, les animaux utilisés proviennent d'une expérience d'imagerie intrinsèque, non reliée à ce travail, afin de minimiser le nombre de rats sacrifiés. L'imagerie intrinsèque consiste à mettre le cerveau sous un objectif de caméra et d'enregistrer l'intensité lumineuse réfléchie. Cette intensité est modulée par la concentration d'oxygène dans le sang et permet donc d'explorer le couplage hémodynamique [79]. La limitation principale de cette méthode est qu'elle est précise à de faibles profondeurs, soit environ 400 μ m. Ainsi, l'os pariétal doit être aminci jusqu'à atteindre une épaisseur d'une centaine de microns. Cette craniotomie permet aussi une meilleure pénétration des ondes US dans le cerveau. Les images d'échographie sont donc de meilleure qualité.

L'animal est sacrifié à la fin de l'expérience d'imagerie intrinsèque par injection de 30mg de KCl. Une longue incision de la peau, tout le long des os crâniens est pratiquée *post mortem*. Ensuite, des marqueurs bien visibles en ultrasons, fragments de fibre optique, sont collés à l'os pariétal. Ces marqueurs servent à identifier en US les positions de Bregma, à la suture coronale, et de lambda, située sur la ligne interaural. Les positions de ces marqueurs anatomiques sont bien documentées et largement utilisées en stéréotaxie du rat. De plus, elles sont facilement identifiables sur une IRM.

L'animal est placé sur un cadre stéréotaxique (Harvard Apparatus, MA) qui fait en sorte de maintenir la tête de l'animal immobile. Ce dispositif est fabriqué spécifiquement pour le rat et est parfaitement adapté à son anatomie. Il dispose d'un axe d'injection qui permet de translater un outil vers le cerveau de l'animal selon une ligne droite, voir figure 2-18. Il s'agit de la meilleure façon d'insérer un outil pour minimiser la déformation et les risques de déchirures du tissu lors de l'introduction. Cet axe, monté sur des micromanipulateurs, est fixé à même la structure du cadre. Ces micromanipulateurs permettent de déplacer le bras dans le plan x-y avec une précision de 50 μm par rapport à chaque axe cartésien. De plus, deux chevilles rotatives permettent de faire fléchir l'axe d'injection selon deux angles indépendants.

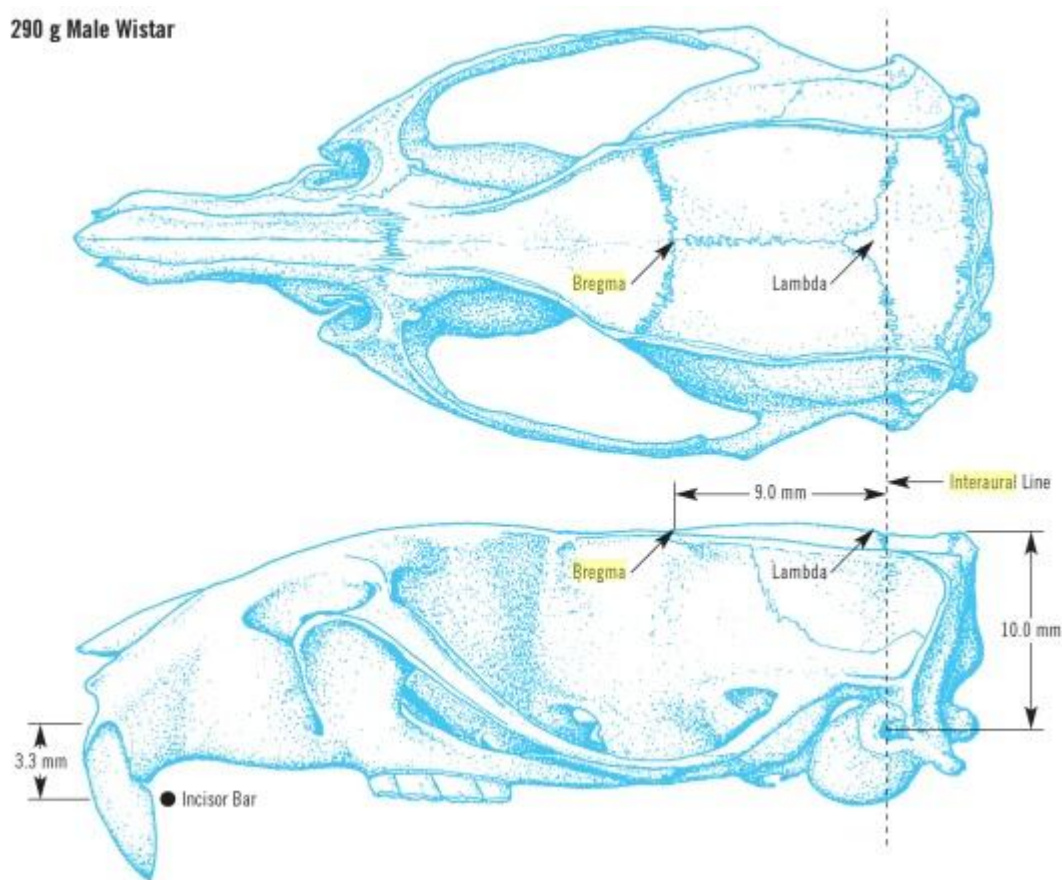


Figure 2-21 : Marqueurs stéréotaxiques pour le rat Wistar, figure tirée de [13]

L'animal est placé sous une fine pellicule plastique (Saran, Wi). Celle-ci est choisie pour sa transparence et son impédance acoustique, proche de celle de l'eau. La pellicule sert à créer un réservoir d'eau dans lequel les ondes acoustiques se propagent du transducteur jusqu'au cerveau, sans qu'il y ait de contact direct entre les deux. Une couche de gel pour ultrasons est appliquée entre la pellicule et le crâne, pour améliorer la conduction acoustique, voir figure 2-18.

2.4 Recalage d'images PAUS-IRM

Le but de la neuronavigation est de déterminer avec précision la position d'un objet pendant une opération dans le référentiel d'une image. Ainsi, la première étape du processus débouchant vers la mise en place d'un système de neuronavigation consiste à enregistrer une image tridimensionnelle du crâne de l'animal en PAUS, dans laquelle l'outil est visible. Cette image doit contenir les informations spatiales nécessaires au recalage PAUS - IRM, pour ultimement

évaluer la position de l'outil en question dans le référentiel de l'IRM. Dans le cadre de ce projet, un recalage rigide devrait apporter suffisamment de précision à la fusion multimodale, le crâne étant considéré comme une structure indéformable.

Les régions pariétales et occipitales du crâne ont donné les meilleurs résultats de recalage. C'est donc sur ces zones que sont concentrés les résultats présentés dans la section suivante. Un exemple de visualisation 3D des os crâniens du rat en ultrasons est présenté sur la figure 2-20.

2.4.1 Segmentation

Une fois l'image en PAUS du crâne du rat enregistrée, il faut trouver les similarités entre les deux images qui permettront d'aligner correctement les systèmes de coordonnées. Le degré de ressemblance entre les images est un paramètre qualitatif défini par la différence de représentation d'une même structure, à travers chaque modalité. Celui-ci influence directement la précision du recalage.

À cause de la configuration du système, l'image reconstruite en US se trouve à être une partie des os qui composent la boîte crânienne du rat. Ces données ont été utilisées pour recalculer l'image IRM du cerveau entier. Le recalage par comparaison de surface (RCS) est considéré comme la méthode la plus efficace lorsque les images comparées ne couvrent pas le même champ de vue [61]. Il constitue, dans le cas du système présenté, la base du processus de fusion multimodale. Le RCS est présenté en deux étapes : la segmentation des images afin d'obtenir des primitives et le recalage en lui-même.

Un algorithme de segmentation par contour actif a été utilisé pour identifier les voxels qui forment la surface d'intérêt et d'en extraire les positions. Il s'agit de faire évoluer itérativement une courbe paramétrique jusqu'à ce que cette dernière épouse la forme de l'objet présent dans l'image. Cette courbe représente les frontières d'un ensemble de points ω , tel que $\omega \subseteq \Omega$. L'ajustement de la courbe sur les parois de l'image se fait en suivant la normale de la courbe en chaque point, voir figure 2-22. Pour calculer l'itération suivante, l'algorithme fait appel à la minimisation d'une fonction d'énergie ϕ à l'intérieur de C , en fonction de contraintes prédéfinies [81]. Puisqu'il s'agit d'une méthode itérative, elle nécessite d'être bornée par un critère d'arrêt. Celui-ci a été fixé par un nombre maximal d'itérations.

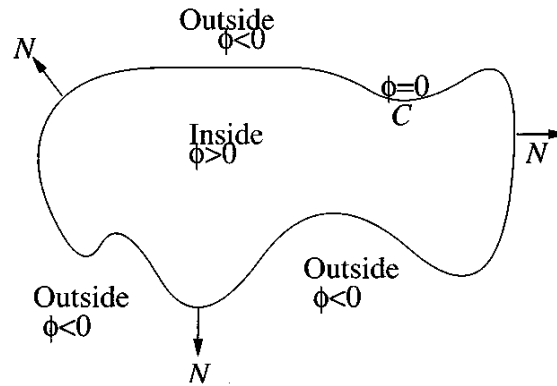


Figure 2-22 : Schéma de la propagation de la zone de segmentation, tirée de [81]

La segmentation est implémentée à l'aide d'un programme de Shawn Lankton en libre accès sur le site Matlab® d'échange de fichier. Ce programme permet de traiter des images 2D seulement. Il est donc lancé séquentiellement sur toutes les tranches qui ont été acquises par le système d'échographie tridimensionnelle. La reconstruction des points segmentés dans l'espace est ensuite triviale.

2.4.2 Recalage par «Iterative Closest Point» (ICP)

Une fois les coordonnées des surfaces obtenues sur chacune des images, l'algorithme de recalage par ICP a été utilisé pour établir une correspondance entre les topographies de la boîte crânienne obtenues par échographie et par IRM.

Un algorithme de recalage minimise la moyenne des distances entre les points correspondants d'une image à l'autre. Soit le recalage de la surface B sur la surface A, la première étape consiste en la recherche du plus proche voisin d'un point A sur B, Δ_i . Lorsque cette recherche est élargie à l'ensemble des points, l'écart moyen entre les ensembles de données Δ_m est calculé. L'algorithme calcule ensuite la transformation spatiale qui, appliquée à B, minimise la distance entre les surfaces A et B. L'algorithme de recalage ICP tire son originalité de la méthode utilisée pour identifier les paires de points pour lesquels il faut évaluer la distance. Besl et McKay ont démontré qu'il est possible de faire passer une série de droites D_i par le centre de masse, chacune reliant un point P_{Ai} sur la surface A [82]. À partir de ces droites, il suffit d'identifier le point P_B sur B qui se trouve le plus proche d'une droite D_i pour établir la correspondance avec P_{Ai} . Ensuite, à l'aide de cette mise en correspondance, l'écart Δ_i peut être calculé. L'algorithme d'ICP utilisé dans le cadre des expériences présentées dans ce mémoire a été implémenté par Per

Bergström, doctorant de l'université LTU de Suède, en 2007 et est disponible sur le site d'échange de fichier Matlab©.

La technique utilisée se base sur un système de recalage mixte. Deux marqueurs fiduciaires, marquant les positions de bregma et de lambda, voir figure 2-21, sont imagés dans le référentiel ultrason. En extrayant leurs positions à l'intérieur du balayage, ces marqueurs, dont la correspondance avec les points identifiés à l'IRM est posée en hypothèse, servent à effectuer un premier recalage. Celui-ci est grossier, mais permet de réduire le temps de calcul et les possibilités de tomber sur des minimums locaux lors de l'alignement par ICP.

Les US sont utilisés pour effectuer une cartographie de la boîte crânienne de l'animal. De façon complémentaire, la photoacoustique a été utilisée pour imager des structures internes du cerveau du rat. À partir de ces images, des marqueurs intrinsèques peuvent être extraits et comparés à des structures correspondantes sur l'IRM. La distance entre les marqueurs PA et IRM après le recalage est une indication de l'exactitude du programme implémenté. Ainsi, l'utilité de la PA dans le système de recalage est d'en fournir une mesure de validité. Cette mesure peut ensuite être utilisée pour effectuer des corrections au recalage. Toute cette partie de l'algorithme est tributaire de la qualité des images générées en PA.

2.4.3 Neuronavigation

Pour retrouver les coordonnées d'un objet dans le référentiel de l'image IRM, il faut d'abord en déterminer la position dans l'image US. À partir de cette position, il suffit de transformer ces coordonnées, selon le recalage calculé, pour les transposer dans le référentiel IRM. Ainsi, pour établir la neuronavigation, la même image US doit contenir les coordonnées de l'objet et assez d'informations pour établir le recalage. Dans le cadre de ce projet, le dispositif conçu se limite à la prédiction de la zone ciblée par une aiguille lors d'une injection. Un dispositif de neuronavigation complet doit offrir la possibilité de modifier cette trajectoire pour atteindre un site particulier. Pour simplifier le propos, les expériences d'injections guidées sont considérées comme des procédés de neuronavigation. Une discussion de cet aspect du projet est proposée dans la section 4.2.

Onze rats adultes Sprague Dawley (Charles River, MA) de 300 g ont été utilisés pour valider le système. Pour simplifier le processus d'acceptation du protocole animal, la validation du

dispositif a été réalisée sur des animaux euthanasiés, déjà utilisés lors d'une expérience préalable, voir procédures animales. Les variations post-mortem de la physionomie et des propriétés mécaniques du cerveau ont été négligées.

Trajectoire de la seringue superposée aux données IRM

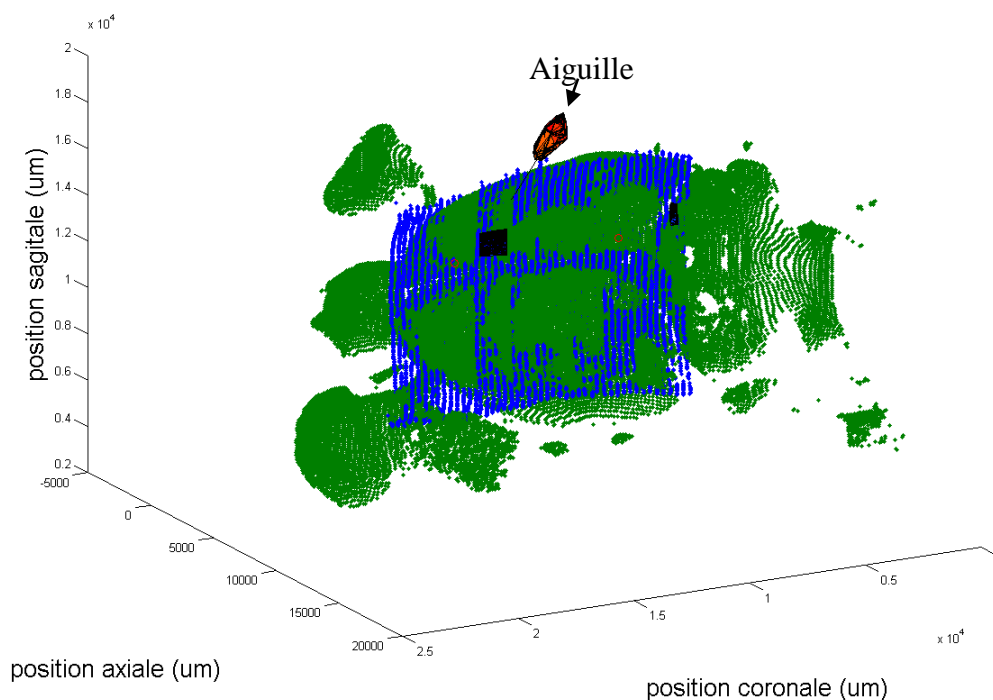


Figure 2-23 : Vue en trois dimensions de la superposition des données spatiales acquises en US sur les données provenant de l'image IRM, post-recalage. L'aiguille et les marqueurs extrinsèques, en noir, sont aussi présentés. Les points bleus représentent les données US, et les points verts l'IRM.

Dans le cadre des expériences de neuronavigation qui ont été menées, une injection d'encre de Chine à travers une aiguille 27G a été faite. Cette aiguille, très échogène, est bien visible dans les images en ultrasons, ce qui facilite sa localisation. La position finale de l'aiguille dans le cerveau est calculée à partir de sa position initiale et de la distance parcourue le long de l'axe d'injection. Une fois le recalage effectué, la position relative de l'aiguille par rapport au référentiel de l'IRM est connue explicitement. Grâce aux micromanipulateurs du cadre stéréotaxique, il est possible de mesurer la distance parcourue par l'aiguille le long de l'axe d'injection et donc d'extrapoler la position du site marqué.

Trajectoire de la seringue superposée aux données IRM

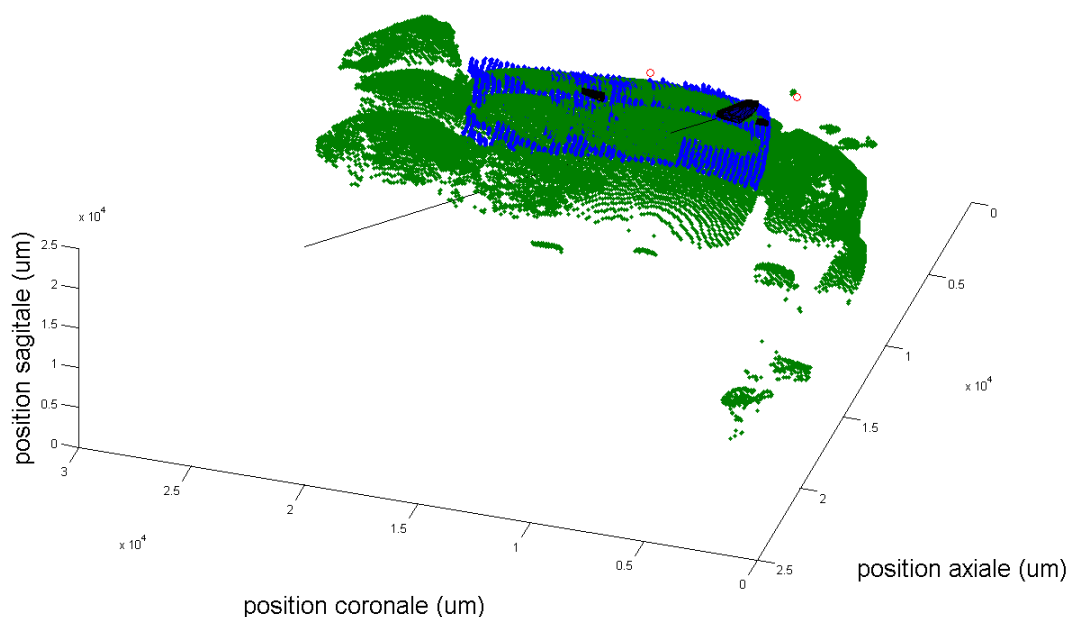


Figure 2-24 : Vue sagittale du recalage. La trajectoire de l'aiguille est exagérée pour en faciliter la visualisation.

Une série de coupes histologiques est ensuite réalisée et sert de «gold standard» dans la mesure de la position spatiale du site d'injection. L'encre est injectée dans le cerveau pour marquer cette position dans le tissu. L'erreur de positionnement est alors calculée en comparant le point d'arrivée théorique de l'aiguille sur l'image IRM aux coordonnées du point mesurées sur les coupes histologiques. L'image IRM est mise à l'échelle des coupes et la comparaison se fait alors pixel à pixel.

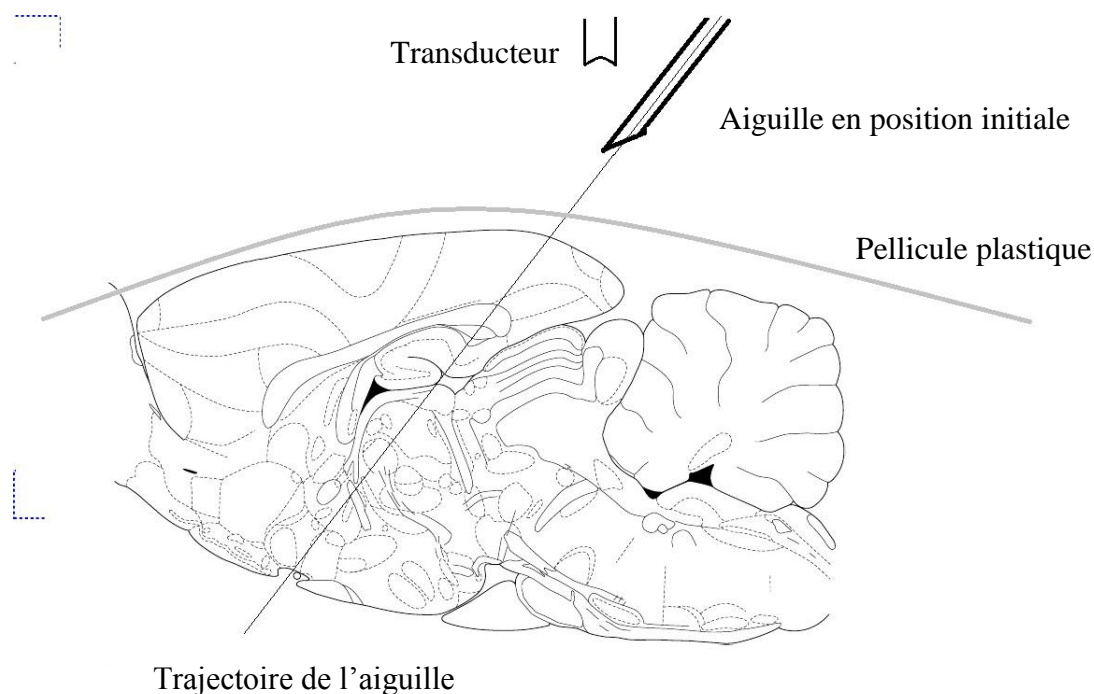


Figure 2-25: Schéma de la trajectoire de l'aiguille lorsque translatée vers le site d'injection. Image adaptée du livre *The Rat Brain in stereotaxic coordinates* [13].

L'erreur de positionnement sur la tranche (EPT) associée à chaque site est un indicateur de la précision du dispositif de neuronavigation. Cette erreur correspond à la distance euclidienne entre la position du site d'injection projeté par l'algorithme de neuronavigation et celle du site marqué en histologie. L'origine de chacune des images a été placée à la jonction entre la ligne qui sépare le cortex et le corps calleux. Étant donné que la taille des pixels correspond d'une image à l'autre, le calcul de cette erreur est trivial.

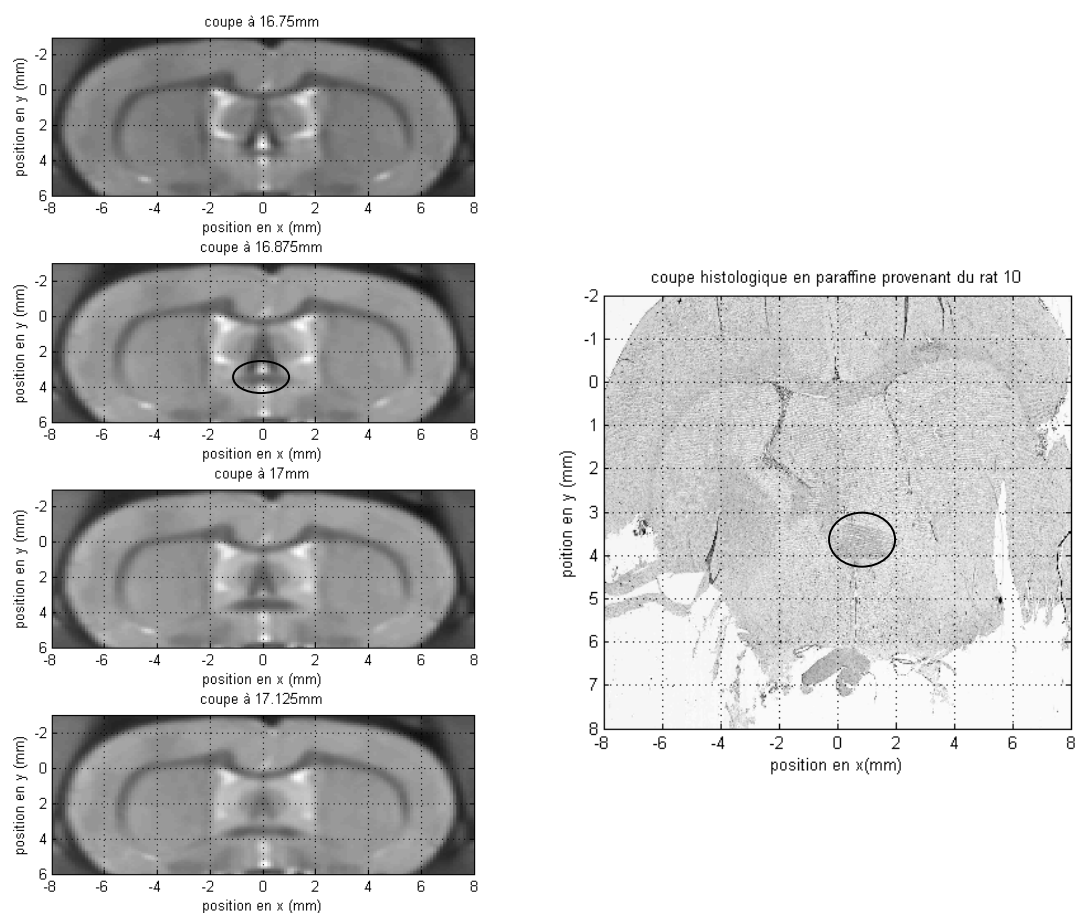


Figure 2-26 : (à gauche) Tranches provenant d'une image IRM moyennée (à droite) Coupe histologique d'un rat post-expérience. Les tranches sont distantes de 125 μ m.

La figure 2-25 présente un exemple de positionnement coronal d'une coupe histologique dans le référentiel IRM. D'abord, un marqueur anatomique doit être identifié clairement. Il s'agit dans ce cas du noyau préoptique médian, encerclé en noir. Le tissu coupé correspond à une tranche IRM se trouvant entre 16,75 mm et 17 mm de l'origine. Ceci nous amène à considérer une incertitude sur le positionnement coronal de 250 μ m pour cette coupe histologique. Pour pouvoir accepter ce raisonnement, il faut poser l'hypothèse selon laquelle les tranches provenant de chaque modalité ont été réalisées selon le même angle.

CHAPITRE 3 VALIDATION DU DISPOSITIF DE NEURONAVIGATION

Ce chapitre présente la validation du système de neuronavigation. Cette validation se divise en deux sections distinctes. D'abord, la première concerne la qualité du dispositif d'imagerie seulement. Elle est dédiée à l'étude de sa résolution, de son mode de contraste et du RSB. Il s'agit d'une pièce maîtresse dans le projet qu'il est important de bien caractériser. Le système de positionnement est évalué à partir d'une comparaison entre un positionnement simulé et un positionnement mesuré à partir de coupes histologiques. Cette approche est une méthode de validation directe, qui permet de tester le système en situation d'utilisation normale.

3.1 Transducteur commercial monté sur moteur oscillant

À partir de la théorie présentée dans le chapitre 1, la résolution latérale et axiale du dispositif d'imagerie a été calculée, et ce pour plusieurs transducteurs. Le choix du transducteur a été fait en considérant plusieurs aspects, dont la résolution, mais aussi la distance focale et le diamètre. Le tableau 3-1 présente les caractéristiques de deux transducteurs. Les valeurs sont calculées à partir des équations 15 et 16 et des spécifications du fabricant.

Tableau 3-1 : Comparaison entre les performances de deux transducteurs différents

Transducteur	Fréquence centrale (MHz)	Résolution axiale (μm)	Résolution latérale maximale (μm)	Longueur focale (mm)
1	10	87	250	12.5
2	15	65	120	19.05

Le transducteur #2 a été choisi pour sa plus grande résolution latérale et surtout à cause sa longueur focale. Celle-ci étant plus longue, le transducteur peut être placé plus loin du cerveau, donnant accès à un plus grand espace de manœuvre lors de l'introduction de l'aiguille.

Le système a été caractérisé expérimentalement. La résolution latérale sur une tranche été mesurée sur un fantôme en forme de fonction de Heavyside. Le fantôme est fait d'une pièce

métallique taillée comme une marche à un angle droit. À partir de l'image de cette marche perpendiculaire au plan de scan, il est possible d'établir un profil variation de hauteur équivalent à une réponse impulsionnelle (PSF). Ainsi, mesurer la différence de position latérale entre le milieu de la marche et la moitié de distance au palier supérieur revient à évaluer la largeur à mi-hauteur d'une PSF. Sur la figure 3-1 est présentée la mesure en question. Elle a été estimée à 110 μm , ce qui correspond à l'ordre de grandeur attendu. La mesure n'est, elle-même, pas très précise puisqu'elle provient d'une méthode graphique.

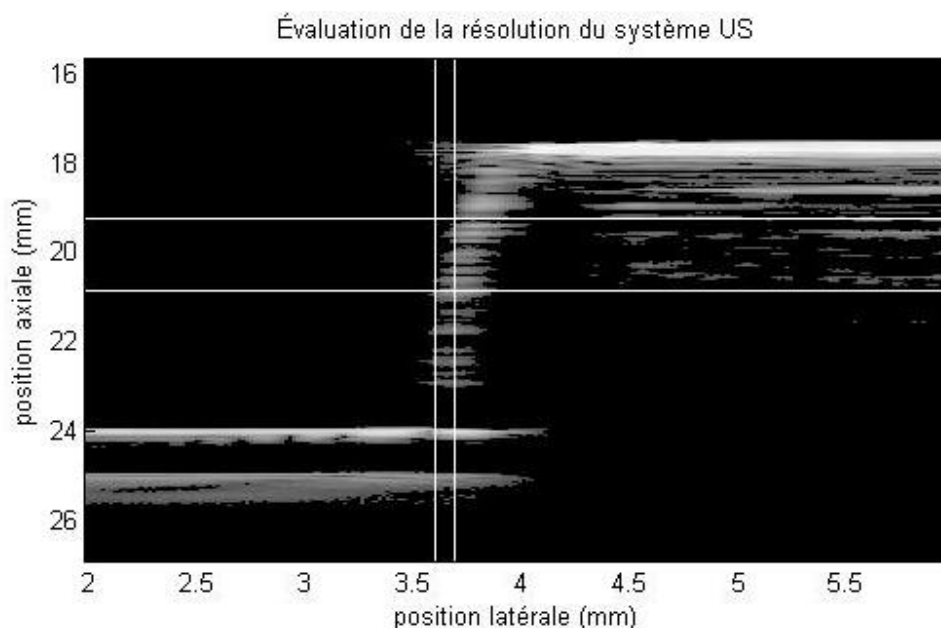


Figure 3-1 : Mesure de la résolution du système d'échographie

La mesure de la résolution de la tranche permet d'évaluer le degré d'erreur que cette composante du système de neuronavigation apporte au positionnement. En effet, ce sont les images des tranches qui sont segmentées et qui définissent la forme des surfaces. Or, la précision du recalage dépend de la qualité de cette topographie du crâne.

L'autre composante de la résolution latérale, selon l'axe lent, dépend de la taille des incréments du moteur linéaire. Ce moteur est conçu pour effectuer une série de pas de taille fixés par l'utilisateur. La durée du scan est le principal critère pour déterminer la taille des incréments du moteur. Un pas plus petit engendre un plus grand échantillonnage et un temps d'acquisition plus lent. Or, cela ralentit l'expérience en plus de ne pas générer de meilleurs résultats. En effet, c'est plutôt la taille de la région balayée qui influence le plus l'exactitude de l'algorithme de recalage.

D'un autre côté, un échantillonnage trop faible modifie la distribution des écarts lors du recalage, ce qui peut en fausser le résultat. Un incrément, et donc une résolution latérale, de 250 μ m a été choisi.

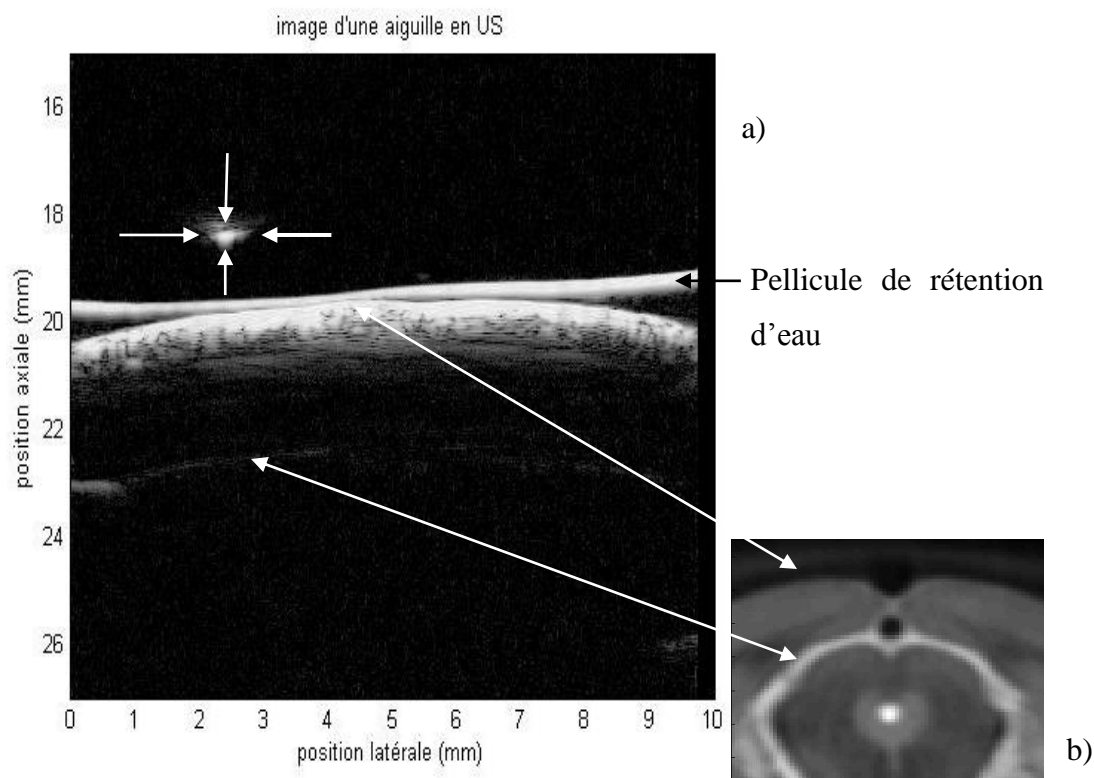


Figure 3-2 : a) Image *in vivo* produite en US d'une aiguille de 27G (Diamètre ~400 μ m), entourée de quatre flèche, sur un crâne de rat. b) image IRM moyennée. Les structures pointées par les flèches correspondent d'une image à l'autre. Le signal sur bruit en US est toutefois trop faible pour utiliser cette information lors du recalage.

Les figures 3-2 et 3-3 présentent deux comparaisons de tranches US et IRM. Les données US proviennent d'une acquisition sur un rat sacrifié avec la peau incisée. Ces données ont ensuite été segmentées et recalées sur les données IRM, voir section recalage dans le chapitre 2. En se basant sur la définition du recalage, les coordonnées de la tranche dans le référentiel de l'image US ont été converties en coordonnées de l'IRM. Ainsi, une correspondance a pu être établie entre les tranches des différentes modalités. La figure 3-3, présente une superposition directe d'images, IRM et acoustique. Ces figures témoignent de la compatibilité des modalités. En effet, les limites de la boîte crânienne sont bien détectées en ultrason et la mise en correspondance des images est cohérente.

Par contre, aucun signal photoacoustique *in vivo* d'intérêt n'a pu être enregistré. Malgré la réussite de la validation sur fantôme, voir figure 2-19, les images PA reconstruites n'ont présenté aucun complément anatomique aux données US. En effet, le signal photoacoustique provient exclusivement des os du crâne avec un RSB ≈ 1 , le RSB sur tissu mou étant nul. Donc ces images PA n'apportent aucune information complémentaire à l'US.

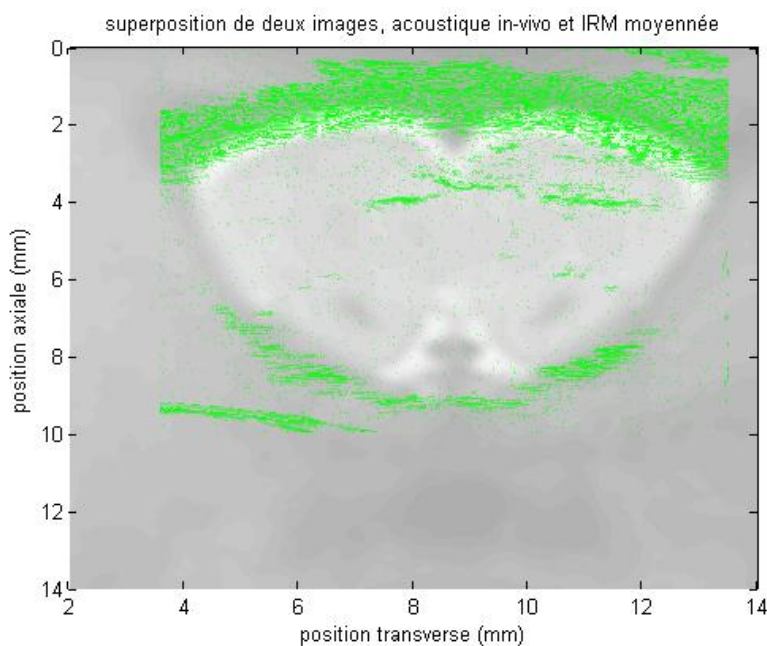


Figure 3-3 : Affichage en deux couleurs d'une image US superposée à une image IRM

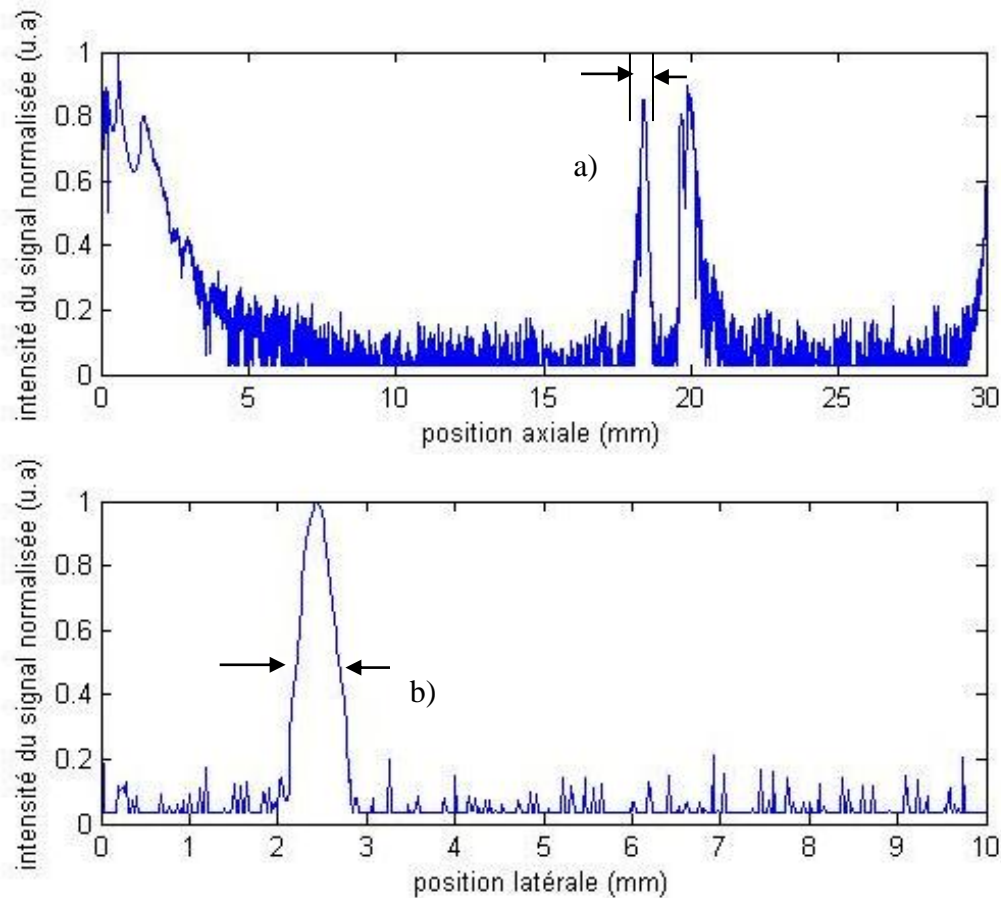


Figure 3-4 : Lignes provenant de la figure 3-2, (haut) ligne axiale, de haut en bas dans l'image, (bas) ligne latérale, de gauche à droite.

Les courbes présentées à la figure 3-4 démontrent la précision spatiale que peut atteindre le dispositif ultrason. La mesure des FWHM selon chaque orientation indique que l'image de l'aiguille a un diamètre entre 380 et $460\mu\text{m}$. Ceci est bien observable sur la figure 3-2 (a), la région correspondant à l'aiguille étant elliptique.

L'erreur sur le positionnement de l'aiguille est estimée comme étant la différence entre la largeur sur l'image et sa largeur effective : $60\mu\text{m}$. Ce qui est inférieur à la résolution latérale du système. Le facteur limitant dans ce cas est la résolution. Lorsque l'aiguille se trouve hors du focus du transducteur, figure 3-5, son image se trouve affectée par le phénomène de recouvrement des champs acoustiques décrit dans le chapitre 1. Ce dernier apparaît comme un élargissement de l'image de l'aiguille. Ceci induit une erreur sur le positionnement de l'aiguille qui augmente avec la distance au point focal du transducteur.

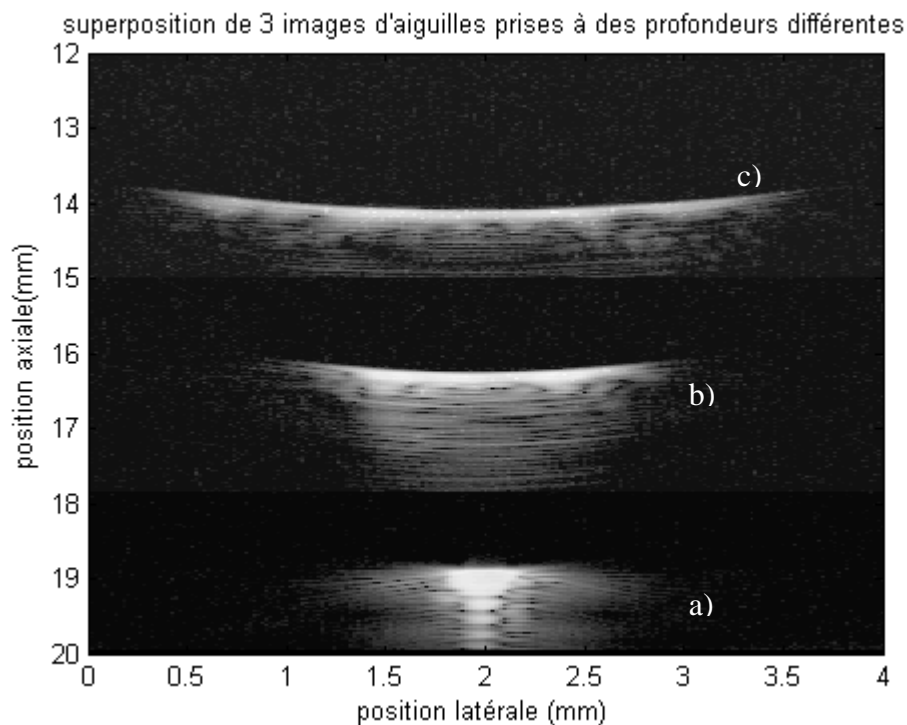


Figure 3-5 : Superposition d'échographies sur une aiguille 30G placée à trois profondeurs différentes. Elle a été reconstituée à partir de trois images provenant de trois balayages différents.

Le point focal du transducteur utilisé pour former l'image présentée en figure 3-5, se trouve à 19.05mm. Les trois échos proviennent de la même aiguille 30G. Les déformations à l'image illustrent la forme du champ acoustique du transducteur, voir problème de microscopie photoacoustique discuté en chapitre 1. Pour une aiguille qui serait située à 3 cm du focus, comme en b), l'incertitude sur sa position devient très grande, $>1\text{mm}$. Pour minimiser cette incertitude, il faut imager l'aiguille proche du point focal du transducteur, comme c'est le cas dans la figure 3-2.

3.2 Validation du système de neuronavigation

Les résultats de la validation de la neuronavigation à partir de coupes histologiques sont tous présentés dans cette section. Le calcul de l'erreur sur le positionnement est effectué selon le protocole exposé au chapitre précédent, voir la partie neuronavigation. Les figures sont regroupées par animal. Chaque cerveau a subi plusieurs injections, à différents sites, afin d'augmenter la validité statistique des résultats sans augmenter le nombre d'animaux utilisés.

À l'analyse des coupes histologiques, seulement quelques sites ont pu être clairement localisés. En effet, lors de la coupe, le tissu subit un stress qui cause des déformations et des déchirures non-négligeables. Ces dommages au tissu rendent l'identification des sites d'injection particulièrement complexe, et ce, malgré l'injection d'encre de chine résistante aux solvants. Ceci explique que seul un petit nombre a pu être étudié. À cause de l'aspect aléatoire des défauts introduits sur les structures lors des manipulations, elles sont traitées tel quel. Aucune correction ne peut être appliquée sur les images.

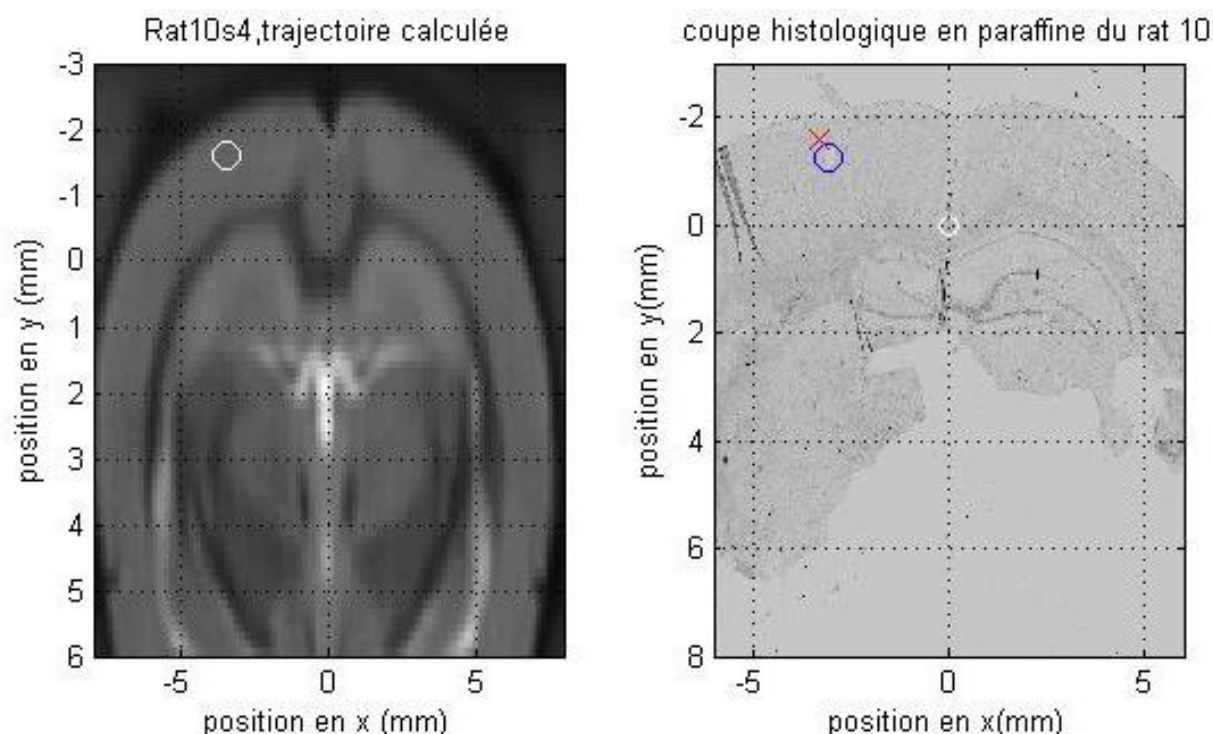


Figure 3-6 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #4 de l'animal # 10. La partie inférieure du cerveau a été déchirée lors de la coupe histologique, mais

ceci n'affecte pas la mesure de la position relative de l'injection. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.

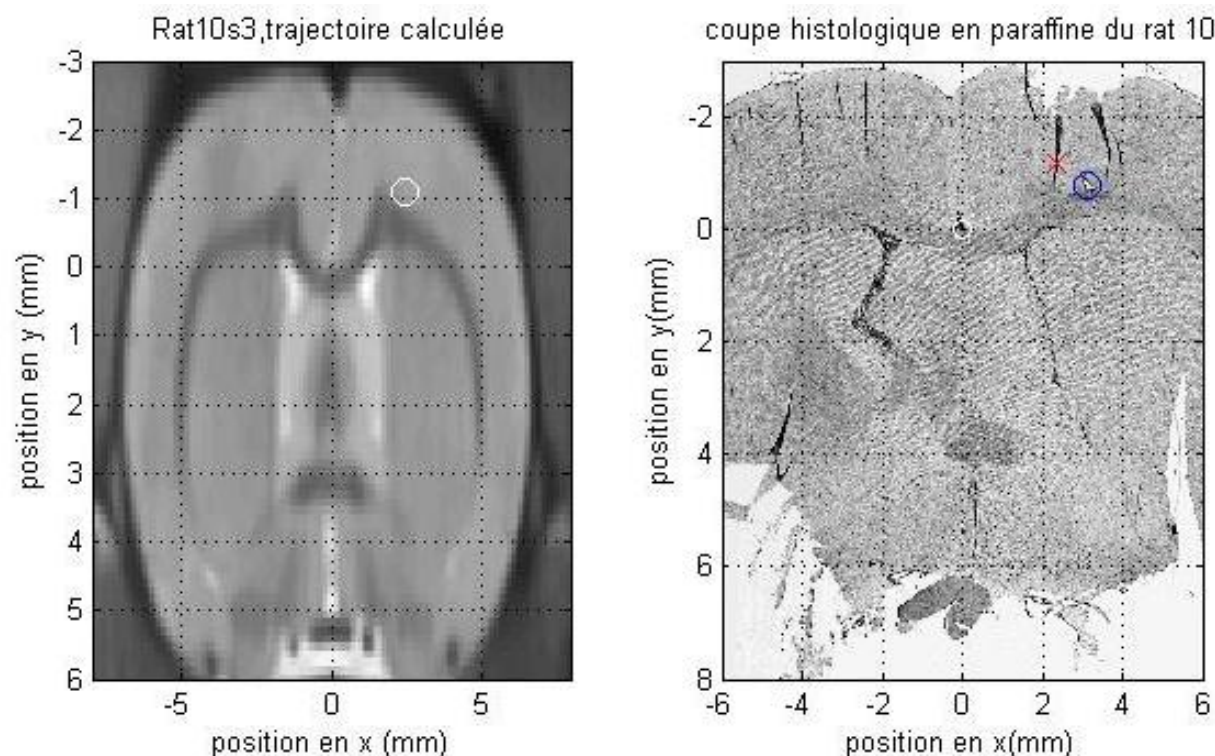


Figure 3-7: (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #3 de l'animal # 10. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.

Le rat numéro 10 est l'animal sur lequel la validation a généré les meilleurs résultats. Tout d'abord, deux sites, #3 et #4, ont été clairement identifiés sur les coupes histologiques. L'erreur de positionnement sur la tranche (EPT) associée au site #4 est de 435 μm . Il s'agit du meilleur résultat enregistré lors des expériences. Dans le cas du site #3, l'erreur de positionnement calculée est de 849 μm . Les figures 3-6 et 3-7 présentent la comparaison graphique entre l'IRM moyennée et la coupe histologique correspondante provenant du rat #10.

À partir d'un atlas d'anatomie du rat [13], les zones atteintes ont pu être identifiées. Le site #3 fait donc partie du cortex somatosensoriel primaire associé à la patte antérieure gauche (S1FL).

Dijkhuizen et al. étudient, entre autre, cette région pour observer la plasticité neuronal post-AVC [83]. Dans le cas du site #4, l'injection a eu lieu dans le cortex somatosensoriel primaire (S1DZ).

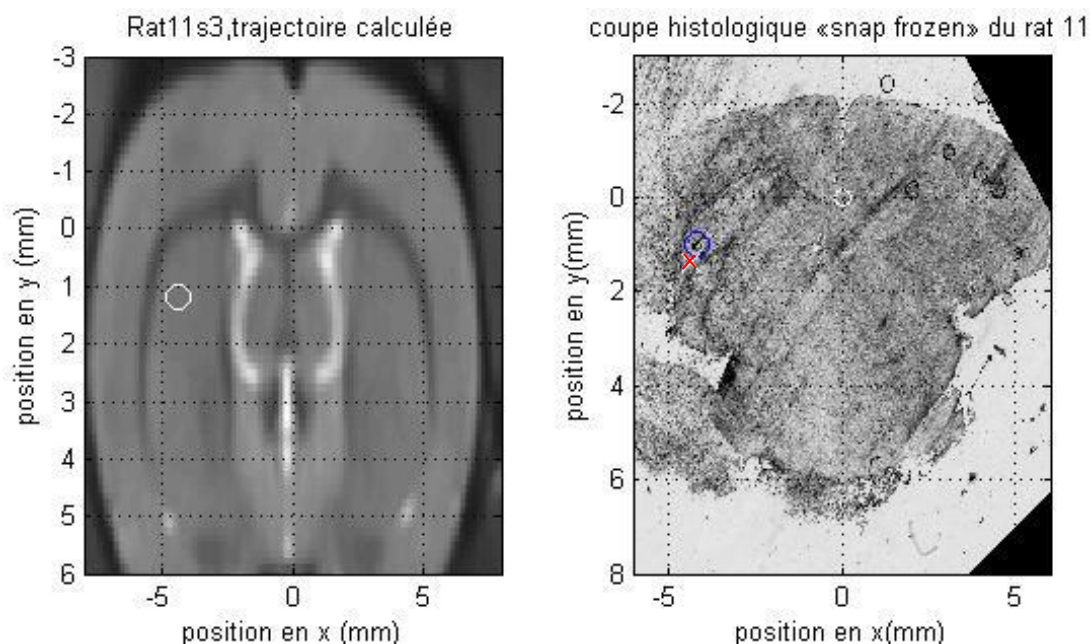


Figure 3-8: (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #3 de l'animal # 11. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.

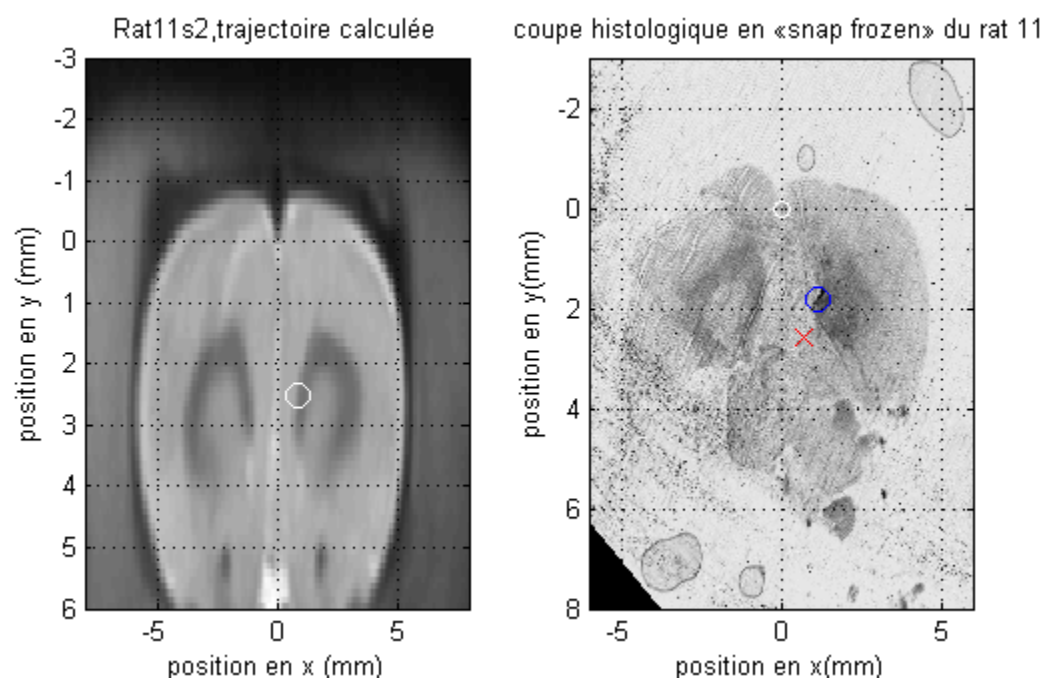


Figure 3-9 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de l'animal # 11. L'origine des coordonnées a été fixée entre les deux lobes latéraux, au niveau du plis.

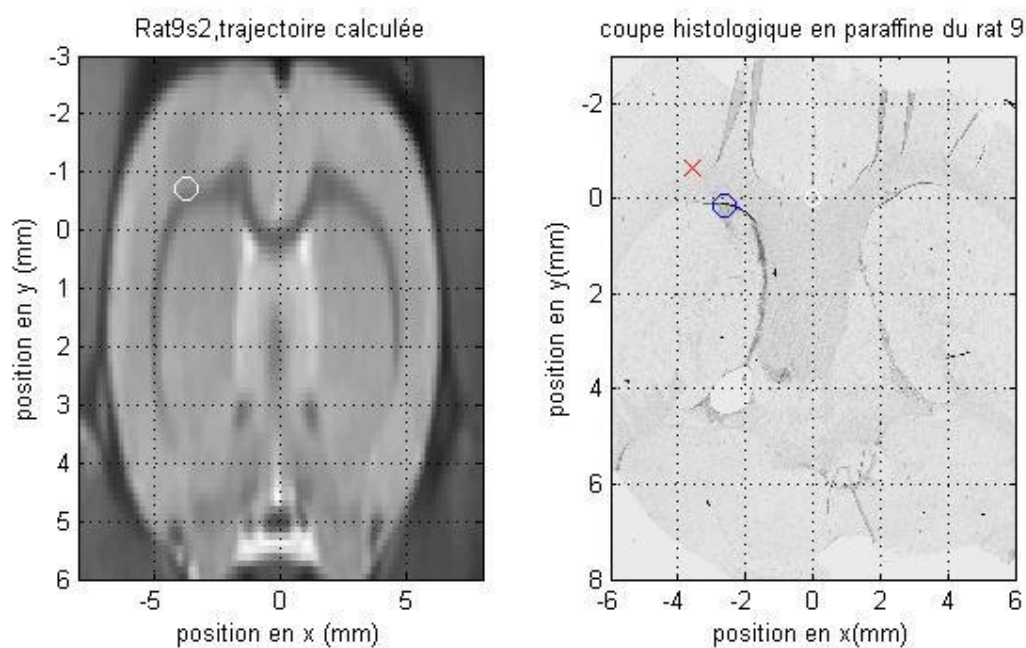


Figure 3-10 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de

l'animal # 9. L'origine des coordonnées a été fixée à la limite médiane entre le cortex et le corps calleux.

Plusieurs sites ont été marqués sur les rats 9 et 11, mais seulement deux ont pu être retracés sur les coupes histologiques. Dans le cas du rat 9, l'aiguille a atteint le S1FL, comme dans le cas du site #3 du rat 10. Toutefois, l'erreur sur le positionnement est relativement importante, 1.269mm. Cette erreur peut être expliquée par deux facteurs, d'abord un mauvais placement des marqueurs, mais aussi par la forte déformation du tissu lors de la coupe, qui enlève de validité à l'évaluation de l'écart de positionnement. En effet, puisque cette évaluation ne tient pas compte de la déformation du cerveau lors de son traitement, l'erreur est sujette à un biais aléatoire. En ce qui concerne les coupes en microcryotomie du rat 11, elles suggèrent une injection dans le putamen caudate (CPu), situé dans le striatum. Ces données sont toutefois affectées par une forte incertitude sur le positionnement en z à cause de la qualité de la coupe histologique.

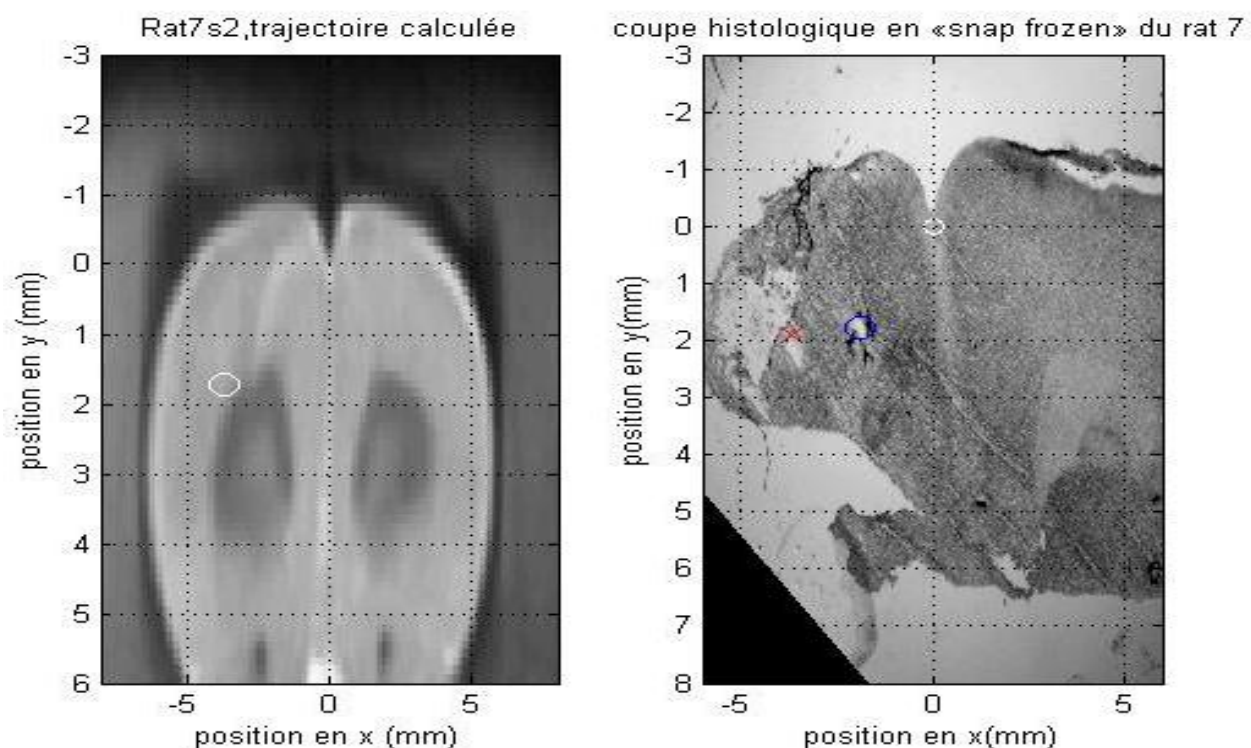


Figure 3-11 : (à gauche) Résultat du calcul de positionnement à partir du système de neuronavigation, (droite) la coupe histologique correspondante, pour le site d'injection #2 de l'animal # 7. L'origine des coordonnées a été fixée entre les deux lobes latéraux, au niveau du plis.

La topographie pour le rat 7 ne contient qu'un seul marqueur visible en US. Le recalage a donc été effectué en utilisant un seul marqueur. L'erreur de positionnement associée à cette manipulation donc la plus importante, d'autant plus que le tissu prélevé est sévèrement déformé. L'injection d'encre a eu lieu dans le cortex somatosensoriel primaire correspondant à la région de la mâchoire (S1J).

Le positionnement de la tranche en histologie présente une forte incertitude sur l'axe z, voir tableau 3-2. En effet, seule une petite partie du forceps mineur y est apparent. C'est à partir des coupes antérieures et postérieures à celle présentée que cette correspondance a pu être établie, avec une incertitude de 1mm.

Tableau 3-2 : Résumé des résultats de comparaison entre les données US et les coupes histologiques

Identification de l'animal	Numéro du site	Erreur mesurée sur le positionnement sur la tranche	Incertitude sur le positionnement en z
Rat7	2	1.83mm	750µm
Rat 9	2	1.269 mm	500µm
Rat 10	3	435 µm	250µm
Rat 10	4	849 µm	375µm
Rat 11	2	851µm	400µm
Rat 11	3	483 µm	1mm

Le tableau 3-2 présente un résumé des erreurs de positionnement mesurées lors de la validation du système. L'erreur moyenne mesurée sur une tranche est inférieure au millimètre, 950µm. En

considérant l'incertitude sur le positionnement, inhérent à la méthode de validation, l'écart moyen entre le positionnement calculé et observable sur en histologie est de 1,13mm.

Lors des coupes en paraffine du cerveau, il est possible de procéder à certains types de colorations afin de mieux observer certaines structures. Toutefois, pour ne pas masquer le marquage créé par l'encre de chine, seuls les noyaux des cellules ont été colorés, produisant des images à faible contraste. Ceci a compliqué d'avantage la recherche de correspondance précise entre les coupes histologiques et les tranches provenant de l'IRM. En ce qui concerne les coupes par microcryotome, aucune coloration n'a été effectuée.

CHAPITRE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objet de ce chapitre est une discussion critique de l'expérience rapportée, de la méthodologie et des résultats obtenus. Un retour sur les objectifs fixés en début du projet et présentés dans l'introduction sert de survol de l'aboutissement.

Le projet de développer un dispositif de neuronavigation a été amorcé avec la construction d'un transducteur cylindrique. Ce dernier devait alors produire des images de tranches de cerveau de rat en photoacoustique, similaires aux coupes axiales provenant d'un cliché IRM. Le recalage aurait consisté en une mise en correspondance triviale des tranches. Toutefois, ce transducteur, une fois réalisé, n'a pas répondu aux critères fixés pour son utilisation dans le cadre de la fusion multimodale. De plus, sa géométrie présente des inconvénients majeurs discutés plus en détail dans l'analyse de l'objectif 1. Un deuxième système d'imagerie a été implémenté et analysé. Ce changement de direction a permis de générer des images de la boîte crânienne de plusieurs rats. Ces images ont ensuite été traitées de façon à les recaler sur les données provenant de l'IRM. L'analyse de l'objectif 4 porte sur la mise en place de la partie logicielle du dispositif de neuronavigation. Finalement, la validation de la NN sur des animaux, correspondant au dernier objectif fixé en début de projet, est discutée en fin de chapitre. .

4.1 Retour sur les objectifs

4.1.1 Objectif 1 : Fabrication et caractérisation d'un transducteur cylindrique

Le premier objectif visé dans le cadre de ce projet de maîtrise a été de fabriquer un transducteur cylindrique. Celui-ci devait pouvoir enregistrer des signaux PA permettant de former des images *in vivo* cohérentes et reproductibles. Plusieurs itérations ont été nécessaires pour optimiser la sensibilité du transducteur. Quelques exemples de signaux provenant de fantômes sont présentés dans le chapitre 2. Les images obtenues par rétroprojection à partir de ces signaux présentent des caractéristiques intéressantes, notamment en termes de niveau de RSB. L'objectif a, de ce point de vue, été atteint. Toutefois, les signaux enregistrés *in vivo* ne présentent que du bruit blanc et aucune information pertinente. Plusieurs aspects de la conception peuvent être mis en lumière pour expliquer cet échec.

La principale amélioration apportée au transducteur est l'implantation d'un circuit de préamplification à sa sortie. Celui-ci a été placé à deux centimètres du transducteur afin de minimiser les pertes dues au transfert de signal. Cette amélioration est marquée dans les signaux bruts, où le RSB augmente sensiblement. Toutefois, la réponse en fréquence du circuit de préamplification fait en sorte qu'il agit comme un filtre passe-bande assez étroit autour de 5MHz. Ceci engendre de la perte d'informations. D'ailleurs, Les images issues de la rétroprojection ne présentent pas la même amélioration de RSB que les signaux bruts. Cette amélioration dans le transfert des signaux était sensée aboutir à l'enregistrement de PA *in vivo*, mais sans succès.

La géométrie et la configuration électrique du transducteur font en sorte que ce dernier agit comme une antenne pour les signaux électromagnétiques de l'environnement. Ceux-ci, souvent de même fréquence que le signal provenant de la photoacoustique, n'ont pu être filtrés en post-acquisition. Une cage de Faraday devrait être construite autour de la zone d'utilisation du transducteur pour réduire la contribution de ces ondes au signal enregistré.

Le choix des matériaux qui composent un transducteur doit être adapté à l'application à laquelle il est destiné. Le matériau piézoélectrique utilisé pour fabriquer les transducteurs maison, le PVDF, est un piézoélectrique dont l'impédance acoustique est proche de celle de l'eau. Ceci optimise le facteur de transmission de puissance acoustique T de l'eau vers le transducteur. L'autre alternative aurait été d'utiliser un matériau céramique, le PZT. Son impédance acoustique est beaucoup plus élevée, mais son coefficient de piézoélectricité est bien supérieur au PVDF, voir tableau 1-1. La grande majorité des transducteurs commerciaux destinés au biomédical sont d'ailleurs à base de cette céramique. Toutefois, fabriquer un transducteur cylindrique à partir de ce matériau requiert une mise en œuvre complexe. Le PZT piézoélectrique peut être déposé en couche mince sur un substrat par un procédé de pulvérisation. Ce procédé permet de créer une surface piézoélectrique dont l'épaisseur peut atteindre 30 μ m. Ce dépôt n'est possible que sur substrat relativement plat. Dans le cas de parois cylindriques, il serait impossible de s'assurer que la couche déposée soit bien uniforme.

La géométrie peut constituer un avantage dans la reconstruction des images. À partir d'un signal au RSB assez faible, la rétroprojection permet de rehausser le contraste des images. Toutefois, cette même géométrie implique que l'onde ultrason créée par l'effet photoacoustique à l'intérieur du cerveau doit parcourir une grande distance à l'intérieur des tissus. En effet, les côtés de la boîte crânienne sont recouverts d'une couche musculaire de près de 2mm d'épaisseur. Il serait

donc plus intéressant de recueillir les ondes acoustiques à travers l'os pariétal. La disposition géométrique du transducteur peut facilement être ajustée puisqu'elle ne dépend que du support auquel est attachée la feuille de PVDF. Aussi, la géométrie cylindrique peut causer des problèmes quant à l'implémentation de la neuronavigation. Le transducteur maison, avec son circuit de préamplification, englobe la boîte crânienne de l'animal, ce qui réduit considérablement la zone de travail accessible lors du positionnement.

4.1.2 Objectif 2 : Conception d'un système d'imagerie pour le cerveau

Suite à l'échec de l'approche basée sur un transducteur cylindrique, le système d'imagerie a finalement été implémenté autour d'un transducteur mono-élément commercial. Les géométries d'acquisition et d'illumination en photoacoustique ont dû être adaptées pour tenir compte cette réalité. Le dispositif d'imagerie, en plus de la PA, est capable de former des purement acoustiques.

L'échographie n'est pas une modalité particulièrement adaptée à la l'imagerie du cerveau entier du petit animal. Elle présente des limitations intrinsèques à son fonctionnement. La boîte crânienne forme une enceinte que les ultrasons traversent peu. En effet, sur les images montrées en validation, le signal provient presque exclusivement de la réflexion de l'onde sur l'os. L'utilisation de cette modalité est optimale lorsque le milieu sondé présente d'importantes inhomogénéités d'impédance acoustiques. Or, dans le cerveau, les structures à différencier, soit la matière blanche, grise ou les différents noyaux, sont caractérisées par des propriétés acoustiques très similaires.

En résumé, essayer d'imager le cerveau du rat en US s'avère être une méthode plutôt inefficace. La seule interface qui soit bien visible est celle formée par la boîte crânienne. Cette propriété a été largement exploitée dans le cadre de ce projet. L'objectif de concevoir un système d'imagerie cérébrale pour le rat a été un échec, mais il a quand même été possible de produire des images complémentaires aux données IRM. En effet, l'échographie est la méthode idéale pour obtenir une topographie du crâne du rat. Dans le cadre de ce projet, l'ultrason est utilisé pour décrire la position des points qui décrivent les contours des os du crâne. Le tableau 4-1 présente les caractéristiques du système acoustique qui a été conçu.

En photoacoustique, les résultats ne sont pas plus concluants que dans le cas du transducteur cylindrique. Bien que du signal PA ait pu être enregistré, aucune information anatomique n'a pu être tirée des données recueillies. Comme l'ultrason, la photoacoustique est très sensible aux grandes différences d'impédances. Or, seul le point de contact de la lumière sur la boîte crânienne est clairement visible, générant des images semblables aux images US. Pour augmenter la sensibilité du signal, une moyenne est effectuée à partir de plusieurs images. Même un temps d'acquisition très long, et donc une moyenne sur un grand nombre d'images, n'a pas permis de distinguer clairement une structure cérébrale.

La photoacoustique a été utilisée dans le but de générer un contraste entre les différents tissus du cerveau et localiser des structures particulières. À partir de ces données, des repères intrinsèques auraient pu être extraits de ces images et mis en correspondance les données IRM. Cette partie de la validation a été escamotée faute de résultats probants en PA *in vivo*.

Le second objectif fixé dans le cadre de ce projet de maîtrise était de concevoir un dispositif d'imagerie qui permette d'intégrer plusieurs modalités : l'échographie, la photoacoustique et l'IRM. La PA a été mise de côté dans la génération d'image, car elle demande un temps d'acquisition plus long pour des images qui ne contiennent pas plus d'informations. Le système d'imagerie conçu produit des images ultrasonores qu'il est possible de recalcr sur une image IRM. De ce point de vue, l'objectif a été atteint.

Tableau 4-1 : Caractéristiques du système d'imagerie acoustique-photoacoustique

Caractéristique	Système oscillant
Fréquence centrale du transducteur	15 MHz
Résolution PA-US	Axiale : 65 μm Latérale en x : 120 μm Latérale en z : 250 μm
RSB US	Sur les os : 8 Sur les tissus mous : ~ 1

RSB PA	Sur les os : ~1 Sur les tissus mous : ~0
Temps d'acquisition	En PA : ~25min En US : ~5min
Champ de vue	latéral en x : 10mm latéral en z : 25mm axiale : 30mm

Alternatives

Plusieurs caractéristiques du système peuvent être améliorées en utilisant une sonde à ultrason multiéléments. En effet, il existe plusieurs modèles d'échographes commerciaux qui peuvent générer des images tridimensionnelles en temps réel, aussi appelées 4D. Plusieurs groupes de recherche ont d'ailleurs démontré la pertinence d'utiliser ce type d'appareils pour une application de guidage intra-opératoire [73]-[84]. Le système rapporté ici, ne peut produire d'images tridimensionnelles en temps réel. L'acquisition peut être accélérée, mais seulement au détriment de la qualité de l'image. En effet, pour améliorer la qualité de l'image, une moyenne de plusieurs images est effectuée. Il faut toutefois noter que ces dispositifs d'échographie commerciaux sont vendus près de deux cents mille dollars, alors que le budget alloué à la conception du système d'acquisition utilisé dans le cadre de ce projet ne dépasse pas 10 000\$.

L'utilisation d'un système axé sur la mesure d'ultrasons requiert une méthode de couplage acoustique. Les ondes doivent être portées par un milieu aqueux jusqu'au transducteur. Ceci implique que le côté de la boîte crânienne imagé doit toujours être recouvert d'eau. Il s'agit d'un facteur limitant intrinsèque à l'imagerie ultrasonore, dans le cadre d'un dispositif de neuronavigation.

4.1.3 Objectif 3 : production d'images *in vivo*

L'objectif 3 représente la transition entre la conception du dispositif d'imagerie et l'implémentation de la neuronavigation. C'est à partir des images provenant de différents

animaux que le programme de recalage et de fusion multimodale a pu être développé et configuré. Dans le cadre de ce projet, 15 rats mâles de même âge et de même poids ont été imagés. Parmi eux, 11 ont été utilisés pour développer le système. Il a fallu plusieurs acquisitions et ensembles de données pour déterminer la configuration optimale du système d'imagerie. Seuls 4 de ces animaux ont subi des expériences d'injections ciblées.

Parmi les rats utilisés dans le cadre de cette étude, onze d'entre eux l'ont été *post mortem*. Ces derniers provenaient d'un projet réalisé en parallèle afin de réduire le nombre d'animaux sacrifiés. Les images obtenues *post mortem* ne présentent pas de différences avec les images *in vivo*.

4.1.4 Objectif 4 : Implémentation du programme de fusion multimodale

Un programme en Matlab ® a été développé pour effectuer le traitement des images de boîtes crâniennes et établir la fusion multimodale. Il suit la séquence d'étapes décrite dans le chapitre 2. D'abord, toutes les données tridimensionnelles doivent être segmentées. C'est à partir de cette segmentation que les coordonnées des frontières de l'os crânien sont extraites. Dans sa version actuelle, le programme utilise un algorithme de segmentation par contour existant, disponible en ligne sur le site d'échange de fichier de Matlab®, référence dans le chapitre 2. Il s'agit d'un algorithme de segmentation pour images bidimensionnelles. Il est donc appliqué en boucle sur toutes les tranches du volume. Cette partie du code génère plusieurs problèmes d'utilisation. Premièrement, le critère d'arrêt de l'algorithme est le nombre d'itérations. Ainsi, il nécessite de l'utilisateur de vérifier le périmètre tracé pour chaque tranche avant de passer au suivant. Deuxièmement, l'évolution de la segmentation dépend beaucoup du périmètre initial, déterminé par l'utilisateur. Ces interventions de l'utilisateur augmentent sensiblement le temps de traitement, ~20min. Toutefois, elles ajoutent de la robustesse à la méthode en augmentant le contrôle de l'utilisateur.

L'implémentation d'un programme de segmentation tridimensionnel permettrait de réduire les interventions de l'utilisateur tout en améliorant l'automatisme de l'algorithme global. Aussi, fixer un critère d'arrêt quantitatif permettrait d'automatiser le processus de segmentation et d'accélérer l'algorithme de neuronavigation.

En ce qui concerne le recalage et l’affichage des résultats, le programme implémenté les effectue automatiquement à partir des données segmentées. L’efficacité de la méthode d’ICP, algorithme de recalage, dépend de l’itération initiale. Cette première itération est menée à partir de la comparaison des positions de Bregma et Lambda dans chacune des images. Le code de segmentation est conçu pour extraire les coordonnées de ces marqueurs. Les coordonnées de Bregma et de Lambda dans l’image IRM ont été fixées en se basant sur un atlas anatomique pour le rat [13].

4.1.5 Objectif 5 : Validation du système de neuronavigation

Pour valider la précision d’un tel système, toutes les sources d’erreurs et d’incertitudes sont évaluées. Le but ici est de trouver un moyen de les quantifier, pour en arriver à une valeur réaliste de la capacité du dispositif de positionnement à calculer une trajectoire. Il y a des composantes d’erreur de positionnement (CEP) qu’il est possible d’évaluer à partir des caractéristiques du système, la résolution du système par exemple. Mais certaines erreurs, comme la déformation élastique du cerveau pendant l’introduction de l’aiguille, sont associées à des éléments difficiles à quantifier. C’est pour évaluer ces CEP qu’une série d’injections guidées ont été menées. Les résultats ont ensuite été comparées avec une méthode considérée de type «gold standard», soit la coupe histologique du cerveau.

4.1.5.1 Sources d’erreur et évaluation de l’incertitude :

Déformation élastique lors de l’introduction de l’aiguille

Le cerveau est composé de tissus fortement élastiques. Ainsi, une déformation est associée à l’insertion d’un outil, même si ce dernier est très pointu. Cette déformation est prépondérante à proximité du point d’entrée d’une aiguille, par exemple, mais reste significative même loin de ce point. Le système de neuronavigation est très sensible à toute forme de déformations du cerveau puisqu’il le considère rigide. Un des objectifs de l’utilisation de l’ultrason comme complément à l’IRM dans un dispositif de positionnement commercial est de détecter ce type de déformations et de proposer une correction de la trajectoire. Comeau et al. ont démontré que ce type d’algorithme est très utile dans des applications de neurochirurgie clinique [85]. Dans le cadre du système présenté ici, la vitesse d’acquisition tridimensionnelle est trop faible pour suivre la déformation lors de l’introduction de l’aiguille et calculer une correction.

Différence inter-individus versus l'utilisation de données moyennes

Les animaux visés par cette étude proviennent d'une lignée dont les caractéristiques sont bien connues et contrôlées. Ceci permet de minimiser les différences anatomiques entre les différents sujets. Ces variations inter-individus doivent tout de même être prises en compte dans le calcul de l'erreur de positionnement. Elles sont présentes sur deux plans. D'abord, le système est implémenté autour d'une IRM moyennée. Les informations anatomiques proviennent donc d'un mélange entre des données spécifiques. La CEP générée par l'utilisation de ce cliché IRM est difficile à évaluer de manière quantitative. La contribution de celle-ci à l'erreur globale de positionnement doit être évaluée à posteriori, à partir des mesures d'écarts expérimentales. Ensuite, l'utilisation d'atlas dans le positionnement des repères extrinsèques ajoute une imprécision de 500 μ m à leur positionnement.

Erreur lors du positionnement des repères extrinsèques

Le dispositif de neuronavigation se base sur une approche mixte, impliquant des marqueurs extrinsèques et intrinsèques. Les marqueurs extrinsèques sont, comme décrit dans le chapitre 2, collés directement sur le scalp de l'animal avant de l'imager. Fixer ces repères directement sur l'os, par opposition à les coller à la peau, permet de supprimer les déplacements inhérents à la flexibilité de la peau. Au positionnement des marqueurs extrinsèques est associée une erreur expérimentale. En effet, ces derniers ont été collés à la main. De plus, le crâne de l'animal avait déjà subi une chirurgie au préalable, ce qui a rendu le repérage des sites de collage, Bregma et Lambda, difficile. Il y a donc une erreur assez importante sur le positionnement de ces marqueurs. Celle-ci est évaluée à ~ 1 mm. L'évaluation de cette CEP se fait à l'œil en estimant un rayon autour du marqueur, dans lequel la probabilité de présence de Bregma ou de Lambda est très élevée.

Le marquage de ces repères anatomiques fournit une solution initiale au problème de recalage. Il s'agit donc d'une étape intermédiaire. Cette erreur est donc largement compensée par le recalage ICP. Toutefois, il y a toujours la possibilité qu'un positionnement inadéquat de ces marqueurs puisse conduire à un minimum local de la fonction de minimisation utilisée lors du recalage. Ce type d'erreur n'est pas discuté dans ce mémoire, car il n'a pas été rencontré pendant les expériences. Il serait toutefois intéressant de quantifier l'erreur de positionnement à partir de laquelle le recalage ICP est faussé par la solution initiale.

Erreur induise par la segmentation

La segmentation, dans le contexte du programme de recalage rapporté ici, sert à identifier les frontières de la boîte crânienne. Elle aussi utilisée pour déterminer la position tridimensionnelle de l'aiguille et des marqueurs extrinsèques, par rapport à l'image US du crâne. La validité de la segmentation dépend beaucoup du critère d'arrêt de son algorithme. Dans le cadre de ce projet, l'algorithme itère jusqu'à être interrompu par l'utilisateur, lorsque celui-ci juge que le contour tracé représente bien les frontières de l'os crânien. L'appréciation de l'expérimentateur permet d'éviter de générer des résultats erronés, mais engendre tout de même une imprécision. Seul un critère quantitatif adapté peut réduire l'erreur de segmentation.

La figure 3.5 présente un exemple d'étalement latéral du signal du au problème d'ouverture numérique du transducteur. Cet effet a pour conséquence d'élargir les bords de l'objet dans l'image. Cet élargissement crée une incertitude sur la position des frontières de l'objet. Une des solutions envisagées a été d'utiliser le SAFT, un algorithme de traitement d'images numériques.

Erreur induise par l'ajustement de la taille de l'image IRM

Le point faible du programme reste le calcul de la mise à l'échelle de l'image IRM. En effet, aucune information n'est disponible quant à taille des pixels. La prise en charge de ce paramètre par le logiciel fait en sorte qu'elle dépend des dimensions mesurées de la boîte crânienne de l'animal. Le facteur de mise à l'échelle S a été calculé à partir de la distance (en pixel) entre Lambda et Bregma S_{IRM} dans l'IRM. La valeur de S est trouvée en divisant S_{IRM} par la distance mesurée en US entre les marqueurs extrinsèques S_{US} (en mm). Les pixels sont considérés cubiques. Cette approche a été privilégiée pour sa simplicité, car elle implique un minimum de calcul. Toutefois, elle fait en sorte que l'ajustement de l'échelle de l'image IRM est entaché par l'erreur de positionnement des marqueurs extrinsèques. L'impact de cette erreur est d'autant plus grand qu'il affecte aussi bien le recalage que la validation.

Erreur induite par le recalage

Plusieurs méthodes pour évaluer la justesse d'un algorithme de recalage peuvent être considérées. La première et la plus triviale consiste en la mesure de l'écart résiduel, en terme de distance moyenne, entre les points de chaque ensemble de données. Il est possible de calculer l'écart résiduel entre les deux ensembles de données, mais il n'apporte pas une valeur pertinente de l'erreur induite par le recalage. En effet, il n'y aucune mesure de la validité de la mise en

correspondance des points. Même dans le cas d'un écart résiduel infime, il peut toujours s'agir d'un minimum local. Ceci est d'autant plus vrai pour des structures relativement lisses, comme dans le cas des os du crâne. Dans le cadre de ce mémoire, le recalage est évalué indirectement, en se basant sur l'erreur globale de positionnement. La CEP n'est donc pas connue explicitement. En quantifiant cette erreur un algorithme de correction pourrait être appliqué et améliorer significativement l'erreur globale de positionnement. L'utilisation de ces marqueurs de validation PA intrinsèques permettrait d'estimer la CEP propre à l'algorithme de recalage. Aussi, avec un nombre de marqueurs suffisants, une correction itérative peut être implémentée pour réduire E_m et donc l'erreur globale. .

CEP induise par la résolution des systèmes d'imagerie

Lorsque les images sont recalées, la résolution du système devient alors caractérisée par celle de la moins bonne des deux modalités. Les deux systèmes peuvent être évalués séparément. La résolution du système d'imagerie ultrasonore est ajustable, mais limitée par les propriétés du transducteur utilisé. Le résumé des performances du système présenté dans le tableau 4-1 indique que la résolution dépend de l'axe de l'image. La composante d'erreur de positionnement causée par la résolution du système d'imagerie est déterminée par la moins bonne des valeurs, 250 μ m. La résolution des images IRM utilisée est d'environ 125 μ m. Cette valeur correspond à la taille d'un voxel mis à l'échelle de l'image US.

4.1.5.2 Méthodologie de la validation

La validation du dispositif de positionnement sert à quantifier l'erreur qu'il commet. Or, cette valeur est entachée par un biais. En effet, les déformations dues à la procédure de retrait du cerveau et des coupes histologiques introduisent un décalage entre la position effective du site d'injection et la position observée sur les tranches. Cette composante d'erreur de validation (CEV) n'est pas quantifiable directement. L'amplitude des déformations est aléatoire et varie en fonction de la position sur la tranche. Les valeurs d'erreur obtenues sont donc à prendre avec précautions. L'autre CEV est propre au procédé de mise à l'échelle de l'image IRM expliqué précédemment. La comparaison des positions de sites d'injection se fait sous l'hypothèse que les images ont la même dimension. Or, des écarts sont observables entre les tailles des images sur les figures 3-6 à 3-10.

Il existe différentes méthodes pour effectuer la validation d'un système de positionnement. Bregmeir et al. présentent trois différentes façon d'évaluer la précision d'un système sur fantôme [84]. Ce type de procédure permet de découpler les erreurs et d'estimer seulement les CEP provenant de l'algorithme de fusion. Les auteurs ont effectué le recalage rigide, calcul de la matrice de rotation R et de translation T , sur plusieurs ensembles de données provenant du même fantôme, dans les mêmes conditions. L'erreur sur le recalage est estimée par la variation des valeurs de R et T d'un ensemble de données à un autre. Dans le cas du système rapporté ici, une telle méthodologie de validation n'est pas applicable. En effet, il faudrait fabriquer un fantôme et en obtenir une image de type IRM.

L'erreur globale de positionnement obtenue en ayant recours à une validation axée sur une expérience de neuronavigation en conditions réelles représente le cas limite. Elle englobe par définition toutes les CEP et génère la valeur du pire scénario possible. Cette valeur est plus proche de la réalité que toute simulation ou validation sur fantôme. La pertinence de la méthodologie privilégiée dans le cadre de ce projet est fondée sur cette argumentation.

4.2 Propriétés du système proposé

L'erreur de positionnement mesurée lors de la validation est représentative des capacités du système proposé. En effet, l'erreur minimum sur une tranche de $435\mu\text{m}$, voir tableau 3-2, montre le potentiel de la méthode présentée. Ces valeurs sont toutefois à interpréter avec précaution. La validation est en effet entachée d'erreurs. Ces chiffres doivent servir d'indicateurs pour la poursuite de la recherche dans cette veine.

Le système implémenté dans le cadre de ce projet de maîtrise sert à prévoir la position du site d'injection, à partir de la position initiale d'une aiguille. Pour être considéré comme un système de neuronavigation à proprement parler, le dispositif doit posséder un mécanisme d'ajustement de la position initiale pour modifier la trajectoire de l'injection. La façon la plus efficace d'implémenter ce mécanisme d'ajustement est de monter l'axe d'injection sur trois moteurs linéaires, chacun correspondant à un axe précis. Pour augmenter la complexité du système et pour calculer une trajectoire optimale, deux moteurs angulaires peuvent être ajoutés. Une trajectoire optimale minimiserait par exemple l'impact de l'insertion de l'aiguille sur les vaisseaux sanguins.

4.3 Limitations et pistes de solution

La validation de la précision de l'outil de neuronavigation a été effectuée à partir d'injections guidées et de mesures *ex vivo*, sur un échantillon de rats représentatif, voir chapitre 2. Tel qu'il a été conçu, ce dispositif de positionnement doit être utilisé sur une catégorie bien précise d'animaux. En effet, il se base sur une image IRM moyennée. Cette image provient de l'addition de scans provenant d'un certain nombre de rats, tous de même âge et de même sexe. En utilisant un cliché IRM spécifique à l'animal étudié, plusieurs CEP peuvent être fortement réduites ou même supprimées, voir tableau 4-2. L'erreur commise en collant les marqueurs extrinsèques peut ainsi être évitée. En plaçant des marqueurs de validations (dans l'image IRM) l'erreur provenant du recalage peut aussi être réduite.

Le temps d'acquisition pour chaque image US ne permet pas d'envisager un système de positionnement en temps réel basé sur le même dispositif d'imagerie. Il faudrait donc repenser le dispositif d'imagerie pour parvenir à réduire le temps d'acquisition et accéder à la correction de trajectoire en direct, comme c'est le cas avec certains systèmes commerciaux. Aussi, l'utilisation d'un médium de propagation des ondes ultrasonores rend le dispositif plus complexe. En effet, manipuler un sac d'eau au-dessus d'un animal et à proximité d'électronique d'acquisition n'est jamais une tâche facile.

Tableau 4-2 : Résumé comparatif de toutes les composantes d'erreur de positionnement

Source d'erreur	Impact sur le positionnement	Amélioration proposée
Résolution de l'image US	250µm	Réduire le pas du transducteur
Résolution de l'image IRM	125µm	
Différences interindividus	N/A	Utilisation d'une IRM spécifique à chaque animal
Erreur commise dans le positionnement des	~1mm	Utilisation d'une IRM spécifique à chaque animal

marqueurs

Erreur de segmentation	N/A	Utilisation d'un critère d'arrêt systématique
Erreur dans le recalage	N/A	Utilisation de marqueurs de validation Utilisation d'une IRM spécifique à chaque animal

CONCLUSION

En guise de conclusion, un retour sur les travaux réalisés et l'aboutissement du projet est présenté. Cette maîtrise s'est amorcée avec comme objectif directeur la conception d'un appareil de neuronavigation dédié au rat. Cet animal représente un modèle neurologique majeur dans la recherche biomédicale. L'absence d'un appareil commercial dédié à cette application ajoute à la pertinence d'une telle étude. En effet, ces appareils sont destinés à des applications cliniques ou sur des primates et sont caractérisés par une erreur de positionnement supérieure au millimètre (de 1.2 à 3mm). Le dispositif développé dans le cadre de ce projet de maîtrise est dédié à l'étude du système nerveux central du rat. Il se différencie des appareils commerciaux sur deux points : la précision du positionnement et le coût de fabrication. La valeur de la précision associée au calcul de trajectoire du dispositif rapporté ici correspond à la moyenne des erreurs mesurées sur plusieurs expériences d'injections guidées. À 1,17mm, elle est bien inférieure aux erreurs associées aux appareils commerciaux. L'expérience de positionnement qui a généré les meilleurs résultats présente une erreur d'environ 500 μ m, ce qui correspond à la valeur espérée au moment de lancer le projet. Ceci démontre le potentiel de la méthode et la pertinence de continuer les travaux dans cette direction. Les coûts matériels associés avec la mise en place du dispositif sont bien inférieurs aux prix des appareils commerciaux. Il s'agit d'un des critères de réussite définis en introduction. De plus, le coût d'utilisation demeure très faible, le système ne nécessitant pas d'image IRM propre à chaque animal. Ces deux points représentent la réussite de ce projet et sa contribution scientifique. Des améliorations en matière de précision et reproductibilité des résultats peuvent être réalisées en investissant dans l'utilisation du système. En effet, comme discuté dans le tableau 4-2 du chapitre précédent, une image IRM propre à chaque animal permettrait d'éliminer plusieurs CEP et améliorer d'avantage la précision du système. Toutefois, cette avenue n'est discutée que pour des cas très spécifiques, où l'erreur sur la neuronavigation doit être extrêmement petite.

Pour que le système présenté ici puisse être considéré dans l'élaboration d'un appareil de neuronavigation commercial, plusieurs corrections doivent y être apportées. D'abord, un mécanisme d'ajustement de la trajectoire devrait être implémenté. À la fin de ce projet, le dispositif ne peut que prévoir la position finale du site d'injection. Un ensemble de moteurs peut être monté de sorte à contrôler tous les degrés de liberté dans l'espace et corriger l'angle de

l'aiguille, ou de l'électrode. Il serait donc possible d'atteindre un site en particulier, choisi par l'utilisateur sur l'image IRM. L'injection elle-même peut être effectuée par un pousse-seringue, lui-même contrôlé par ordinateur. Ensuite, la segmentation de l'image US devrait être automatisée pour accélérer le processus de recalage. Il s'agit de la limitation temporelle majeure du système actuel. La méthode utilisée dans le cadre de ce projet, par contours actifs, reste la mieux adaptée aux caractéristiques de l'image. Celle-ci peut être améliorée en considérant une approche purement tridimensionnelle. L'utilisateur n'aurait pour tâche que la mise en place d'une condition initiale. Aussi, la modification du transducteur et de la géométrie d'illumination devrait être envisagée de façon à obtenir une image PA *in vivo*. En effet, une telle image pourrait ajouter de la robustesse et de la précision au recalage. Plusieurs groupes de recherches ont démontré la possibilité de générer des images en photoacoustique du cerveau du rat. Finalement, une meilleure méthode de mise à l'échelle de l'image IRM devrait être considérée. Il s'agit d'un facteur qui a été défini de façon très approximative dans le cadre de ce projet et qui devrait être mieux géré.

Aussi, la méthode de validation nécessite quelques ajustements. Une meilleure procédure de coupes histologiques devrait être mise en place pour augmenter la confiance dans l'évaluation de l'erreur de positionnement. Les expériences effectuées prouvent que les coupes en paraffine présentent des résultats plus concluants que celles réalisées en microcryotomie, mais pas encore suffisants pour évaluer les performances du système. Il existe d'autres avenues qui permettraient une validation beaucoup plus efficace du système. Une d'entre elles consiste à injecter du gadolinium, un agent de contraste en imagerie par résonance magnétique, au lieu d'encre de chine, et d'imager le cerveau *in vivo* post-injection en IRM.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. B. Prusiner, "Shattuck lecture--neurodegenerative diseases and prions," *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 20, pp. 1516-1526, May 2001.
- [2] E. D. Bigler, *Neuroimaging*. Springer, 1996.
- [3] C. Calautti and J.-C. Baron, "Functional Neuroimaging Studies of Motor Recovery After Stroke in Adults: A Review," *Stroke*, vol. 34, no. 6, pp. 1553-1566, Jun. 2003.
- [4] K. Kantarci and C. R. Jack Jr, "Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review," *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 13, no. 2, pp. 197-209, May 2003.
- [5] D. Quinonez, "Common applications of electrophysiology (EEG) in the past and today: the technologist's view," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, no. 2, pp. 108-112, Feb. 1998.
- [6] S. Breit, J. B. Schulz, and A.-L. Benabid, "Deep brain stimulation," *Cell and Tissue Research*, vol. 318, no. 1, pp. 275-288, Aug. 2004.
- [7] H. S. Mayberg et al., "Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression," *Neuron*, vol. 45, no. 5, pp. 651-660, Mar. 2005.
- [8] R. Deumens, A. Blokland, and J. Prickaerts, "Modeling Parkinson's Disease in Rats: An Evaluation of 6-OHDA Lesions of the Nigrostriatal Pathway," *Experimental Neurology*, vol. 175, no. 2, pp. 303-317, Jun. 2002.
- [9] M. Olsson, G. Nikkhah, C. Bentlage, and A. Bjorklund, "Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test," *The Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 5, pp. 3863 -3875, May 1995.
- [10] T. A. Nagelhus Hernes et al., "Computer-assisted 3D ultrasound-guided neurosurgery: technological contributions, including multimodal registration and advanced display, demonstrating future perspectives," *The International Journal of Medical Robotics + Computer Assisted Surgery: MRCAS*, vol. 2, no. 1, pp. 45-59, Mar. 2006.
- [11] S. Hassfeld and J. Mühling, "Comparative examination of the accuracy of a mechanical and an optical system in CT and MRT based instrument navigation," *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 29, no. 6, pp. 400-407, Dec. 2000.
- [12] N. Kovačević et al., "A Three-dimensional MRI Atlas of the Mouse Brain with Estimates of the Average and Variability," *Cerebral Cortex*, vol. 15, no. 5, pp. 639 -645, May 2005.
- [13] G. Paxinos and C. Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, 2007.
- [14] B. C. Porter, D. J. Rubens, J. G. Strang, J. Smith, S. Totterman, and K. J. Parker, "Three-dimensional registration and fusion of ultrasound and MRI using major vessels as fiducial markers," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 20, no. 4, pp. 354-359, Apr. 2001.

- [15] M. Xu and L. V. Wang, "Photoacoustic imaging in biomedicine," *Review of Scientific Instruments*, vol. 77, no. 4, p. 041101, 2006.
- [16] C. Passmann and H. Ermert, "A 100-MHz ultrasound imaging system for dermatologic and ophthalmologic diagnostics," *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on*, vol. 43, no. 4, pp. 545-552, Jul. 1996.
- [17] X. Wang, Y. Pang, G. Ku, G. Stoica, and L. V. Wang, "Three-dimensional laser-induced photoacoustic tomography of mouse brain with the skin and skull intact," *Optics Letters*, vol. 28, no. 19, pp. 1739-1741, Oct. 2003.
- [18] C. Li and L. V. Wang, "Photoacoustic tomography of the mouse cerebral cortex with a high-numerical-aperture-based virtual point detector," *Journal of biomedical optics*, vol. 14, no. 2, pp. 024047-024047, 2009.
- [19] L. V. Wang, "Tutorial on Photoacoustic Microscopy and Computed Tomography," *Selected Topics in Quantum Electronics, IEEE Journal of*, vol. 14, no. 1, pp. 171-179, Feb. 2008.
- [20] A. Briggs and O. Kolosov, *Acoustic microscopy*. Oxford University Press US, 2009.
- [21] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, "Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, no. 9, pp. 1419-1435, Nov. 1998.
- [22] J. L. Prince and J. M. Links, *Medical Imaging Signals and Systems*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2006.
- [23] K. K. Shung, *Diagnostic Ultrasound: Imaging and Blood Flow*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis, 2006.
- [24] S. Archambault, "Conception et caractérisation d'un système d'imagerie photoacoustique pour application biomédicale," École Polytechnique de Montréal, 2009.
- [25] Signal Processing SA, *Ultrasound field*. . Savigny, Swizerland : Signal Processing SA. Consulté le 17 septembre 2011, tiré de : http://www.signal-processing.com/transducers/transducers_theory_frame.htm
- [26] A. C. Tam, "Applications of photoacoustic sensing techniques," *Reviews of Modern Physics*, vol. 58, no. 2, p. 381, Apr. 1986.
- [27] X. Wang, Y. Xu, M. Xu, S. Yokoo, E. S. Fry, and L. V. Wang, "Photoacoustic tomography of biological tissues with high cross-section resolution: reconstruction and experiment," *Medical Physics*, vol. 29, no. 12, pp. 2799-2805, Dec. 2002.
- [28] J. Laufer, E. Zhang, and P. Beard, "Evaluation of Absorbing Chromophores Used in Tissue Phantoms for Quantitative Photoacoustic Spectroscopy and Imaging," *Selected Topics in Quantum Electronics, IEEE Journal of*, vol. 16, no. 3, pp. 600-607, Jun. 2010.
- [29] A. Villringer, J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer, and U. Dirnagl, "Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults," *Neuroscience Letters*, vol. 154, no. 1-2, pp. 101-104, May 1993.
- [30] J. S. Soul and A. J. du Plessis, "Near-infrared spectroscopy," *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 6, no. 2, pp. 101-110, Jun. 1999.

- [31] Beckman laser institute, *basis spectra*. . UC Irvine CA: Beckman Laser Institute, consulté le 28 avril 2011, tiré de : <http://dosi.bli.uci.edu/?page=Research>.
- [32] C. Balas, "Review of biomedical optical imaging—a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving *in vivo* diagnosis," *Measurement Science and Technology*, vol. 20, no. 10, p. 104020, Oct. 2009.
- [33] K. Furutsu, "Diffusion equation derived from space-time transport equation," *Journal of the Optical Society of America*, vol. 70, no. 4, pp. 360-366, Apr. 1980.
- [34] D. Boas, J. Culver, J. Stott, and A. Dunn, "Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head," *Optics Express*, vol. 10, no. 3, pp. 159-170, février 2002.
- [35] D. Contini, F. Martelli, and G. Zaccanti, "Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation. I. Theory," *Applied Optics*, vol. 36, no. 19, pp. 4587-4599, Jul. 1997.
- [36] L. D. Montejo, A. D. Klose, and A. H. Hielscher, "Implementation of the equation of radiative transfer on block-structured grids for modeling light propagation in tissue," *Biomedical Optics Express*, vol. 1, no. 3, p. 861, Sep. 2010.
- [37] Y. Wang et al., "Photoacoustic Tomography of a Nanoshell Contrast Agent in the *in Vivo* Rat Brain," *Nano Letters*, vol. 4, no. 9, pp. 1689-1692, 2004.
- [38] A. N. Yaroslavsky, P. C. Schulze, I. V. Yaroslavsky, R. Schober, F. Ulrich, and H.-J. Schwarzmaier, "Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues *in vitro* in the visible and near infrared spectral range," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, no. 12, pp. 2059-2073, Jun. 2002.
- [39] D. Xing, S. Yang, L. Xiang, and Y. Lao, "Noninvasive photoacoustic imaging of the developing vasculature during early tumor growth," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 15, pp. 4203-4212.
- [40] K. Douma, R. T. A. Megens, and M. A. M. J. van Zandvoort, "Optical molecular imaging of atherosclerosis using nanoparticles: shedding new light on the darkness," *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology*, Mar. 2011.
- [41] X. Yang, E. W. Stein, S. Ashkenazi, and L. V. Wang, "Nanoparticles for photoacoustic imaging," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, vol. 1, no. 4, pp. 360-368, Jul. 2009.
- [42] A. de la Zerda et al., "Ultrahigh Sensitivity Carbon Nanotube Agents for Photoacoustic Molecular Imaging in Living Mice," *Nano Letters*, vol. 10, no. 6, pp. 2168-2172, Jun. 2010.
- [43] J. L.-S. Su, B. Wang, and S. Y. Emelianov, "Photoacoustic imaging of coronary artery stents," *Optics Express*, vol. 17, no. 22, pp. 19894-19901, Oct. 2009.
- [44] H. F. Zhang, K. Maslov, G. Stoica, and L. V. Wang, "Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive *in vivo* imaging," *Nat Biotech*, vol. 24, no. 7, pp. 848-851, Jul. 2006.
- [45] R. L. Shelton and B. E. Applegate, "Off-Axis Photoacoustic Microscopy," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 57, no. 8, pp. 1835-1838, Aug. 2010.

- [46] M.-L. Li, H. F. Zhang, K. Maslov, G. Stoica, and L. V. Wang, "Improved in vivo photoacoustic microscopy based on a virtual-detector concept," *Optics Letters*, vol. 31, no. 4, pp. 474-476, Feb. 2006.
- [47] J. Yao, K. I. Maslov, S. Hu, and L. V. Wang, "Photoacoustic microscopy using Evans Blue dye as a contrast agent," presented at the Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2010, San Francisco, California, USA, 2010, p. 75642J-75642J-6.
- [48] Y. Xu and L. V. Wang, "Time-Domain Reconstruction Algorithms and Numerical Simulations for Thermoacoustic Tomography in Various Geometries," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 9, pp. 1086-1099.
- [49] M. Xu and L. V. Wang, "Universal back-projection algorithm for photoacoustic computed tomography," *Physical Review E*, vol. 71, no. 1, p. 016706, Jan. 2005.
- [50] L. V. Wang, "Prospects of photoacoustic tomography," *Medical Physics*, vol. 35, no. 12, pp. 5758-5767, Dec. 2008.
- [51] X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica, and L. V. Wang, "Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain," *Nat Biotech*, vol. 21, no. 7, pp. 803-806, Jul. 2003.
- [52] C. Li and L. V. Wang, "High-numerical-aperture-based virtual point detectors for photoacoustic tomography," vol. 93, no. 3, Jul. 2008.
- [53] J. Tichý, J. Erhart, E. Kittinger, and J. Přivratská, *Fundamentals of Piezoelectric Sensorics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [54] "SEA - Ultrasonic.com." [Online]. Available: <http://www.ultrasonic.com/>. [Accessed: 30-May-2011].
- [55] H.-J. Kim and B. Ziaie, "Fabrication techniques for improving the performance of PVDF-on-silicon ultrasonic transducer arrays," *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, vol. 1, pp. 3491-3494, 2006.
- [56] G. Kossoff, "The Effects of Backing and Matching on the Performance of Piezoelectric Ceramic Transducers," *Sonics and Ultrasonics, IEEE Transactions on*, vol. 13, no. 1, pp. 20- 30, Mar. 1966.
- [57] J. A. Ketterling, F. L. Lizzi, O. Aristizábal, and D. H. Turnbull, "Design and fabrication of a 40-MHz annular array transducer," *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 52, no. 4, pp. 672-681, Apr. 2005.
- [58] C. Li and L. V. Wang, "Photoacoustic tomography of the mouse cerebral cortex with a high-numerical-aperture-based virtual point detector," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 14, no. 2, p. 024047, 2009.
- [59] D. W. Townsend and T. Beyer, "A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion," *Br J Radiol*, vol. 75, no. 90009, pp. S24-30, Nov. 2002.
- [60] J. Ashburner and K. J. Friston, "Rigid Body Registration," in *Statistical Parametric Mapping*, Academic Press, 2006.

- [61] M. A. Audette, F. P. Ferrie, and T. M. Peters, "An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging," *Medical Image Analysis*, vol. 4, no. 3, pp. 201-217, Sep. 2000.
- [62] J.-M. Mac-Thiong, C.-é. Aubin, J. Dansereau, J. A. Guise, P. Brodeur, and H. Labelle, "Registration and geometric modelling of the spine during scoliosis surgery: a comparison study of different pre-operative reconstruction techniques and intra-operative tracking systems," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 37, no. 4, pp. 445-450, Jul. 1999.
- [63] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, and P. Suetens, "Multimodality image registration by maximization of mutual information," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 2, pp. 187-198, Apr. 1997.
- [64] N. Ayache, *Artificial vision for mobile robots: stereo vision and multisensory perception*. MIT Press, 1991.
- [65] D. L. G. Hill, P. G. Batchelor, M. Holden, and D. J. Hawkes, "Medical image registration," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 46, no. 3, p. R1-R45, Mar. 2001.
- [66] S. Delorme, Y. Petit, J. A. de Guise, H. Labelle, C.-E. Aubin, and J. Dansereau, "Assessment of the 3-D reconstruction and high-resolution geometrical modeling of the human skeletal trunk from 2-D radiographic images," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 50, no. 8, pp. 989-998, Aug. 2003.
- [67] D. B. Goldgof, T. S. Huang, and H. Lee, "Feature extraction and terrain matching," pp. 899-904, Jun. 1988.
- [68] A. E. Johnson and M. Hebert, "Surface Matching for Object Recognition in Complex 3-D Scenes," *IMAGE AND VISION COMPUTING*, vol. 16, p. 635--651, 1998.
- [69] C. R. Wirtz et al., "The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery," *Neurological Research*, vol. 22, no. 4, pp. 354-360, Jun. 2000.
- [70] U. Spetzger, G. Laborde, and J. Gilsbach, "Frameless Neuronavigation in Modern Neurosurgery," *min - Minimally Invasive Neurosurgery*, vol. 38, no. 4, pp. 163-166, Mar. 2008.
- [71] M. Kurimoto et al., "Impact of Neuronavigation and Image-Guided Extensive Resection for Adult Patients with Supratentorial Malignant Astrocytomas: A Single-Institution Retrospective Study," *min - Minimally Invasive Neurosurgery*, vol. 47, no. 5, pp. 278-283, Oct. 2004.
- [72] "Registration of head volume images using implantable fiducial markers," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 4, pp. 447-462, Aug. 1997.
- [73] F. Lindseth, T. Langø, J. Bang, and T. A. Nagelhus Hernes, "Accuracy evaluation of a 3D ultrasound-based neuronavigation system," *Computer Aided Surgery*, vol. 7, no. 4, pp. 197-222, Jan. 2002.
- [74] J. L. McMillen, M. Vonau, and M. J. Wood, "Pinless frameless electromagnetic image-guided neuroendoscopy in children," *Child's Nervous System*, vol. 26, no. 7, pp. 871-878, Jan. 2010.

- [75] O. Solheim, T. Selbekk, F. Lindseth, and G. Unsgård, "Navigated resection of giant intracranial meningiomas based on intraoperative 3D ultrasound," *Acta Neurochirurgica*, vol. 151, no. 9, pp. 1143-1151, May 2009.
- [76] M. E. Emborg et al., "Intraoperative intracerebral MRI-guided navigation for accurate targeting in nonhuman primates," *Cell Transplantation*, vol. 19, no. 12, pp. 1587-1597, 2010.
- [77] V. M. Tronnier, M. M. Bonsanto, A. Staubert, M. Knauth, S. Kunze, and C. R. Wirtz, "Comparison of intraoperative MR imaging and 3D-navigated ultrasonography in the detection and resection control of lesions," *Neurosurgical FOCUS*, vol. 10, no. 2, pp. 1-5, Feb. 2001.
- [78] R. W. Boyd, *Nonlinear optics*. Academic Press, 2008.
- [79] S. A. Masino, M. C. Kwon, Y. Dory, and R. D. Frostig, "Characterization of functional organization within rat barrel cortex using intrinsic signal optical imaging through a thinned skull," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 90, no. 21, pp. 9998 -10002, Nov. 1993.
- [80] J. A. Noble and D. Boukerroui, "Ultrasound image segmentation: a survey," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 25, no. 8, pp. 987-1010, Aug. 2006.
- [81] T. F. Chan and L. A. Vese, "Active contours without edges," *Image Processing, IEEE Transactions on*, vol. 10, no. 2, pp. 266-277, Feb. 2001.
- [82] H. D. McKay and P. J. Besl, "A method for registration of 3-D shapes," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 14, no. 2, pp. 239-256.
- [83] R. M. Dijkhuizen et al., "Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 22, pp. 12766 -12771, Oct. 2001.
- [84] C. Bergmeir, M. Seitel, C. Frank, R. De Simone, H.-P. Meinzer, and I. Wolf, "Comparing calibration approaches for 3D ultrasound probes," *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol. 4, no. 2, pp. 203-213, Mar. 2009.
- [85] R. M. Comeau, A. F. Sadikot, A. Fenster, and T. M. Peters, "Intraoperative ultrasound for guidance and tissue shift correction in image-guided neurosurgery," *Medical Physics*, vol. 27, no. 4, p. 787, 2000.